



This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

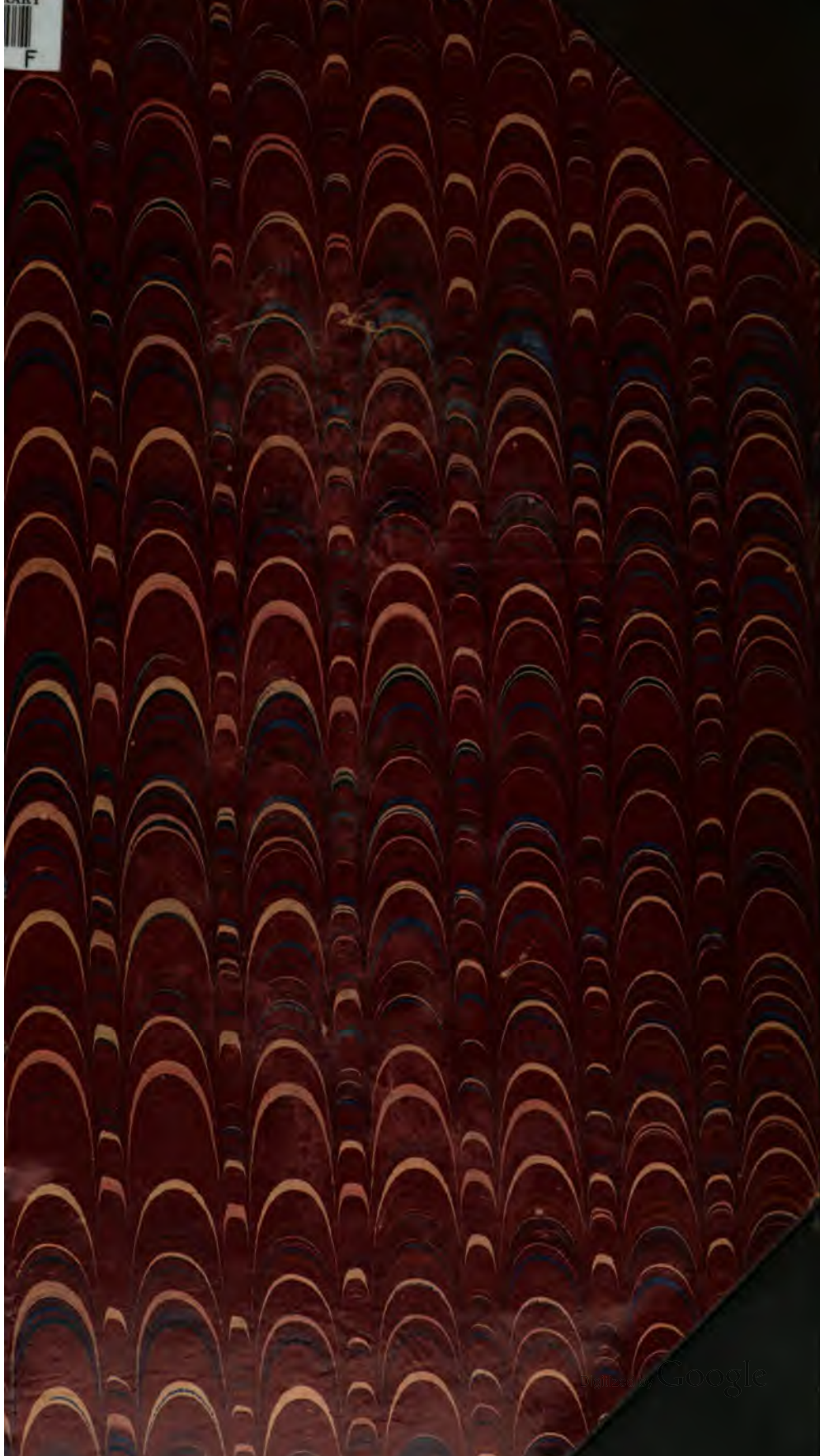
Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

- + *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
- + *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
- + *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
- + *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at <http://books.google.com/>





XIV^e CONGRES INTERNATIONAL DE MEDECINE

MADRID, AVRIL 23-30 1908

COMPTES RENDUS

Publiés sous la direction de Mr. le Dr. A. FERNANDEZ-CARO,

Secrétaire général du Congrès.

SECTION DE PATHOLOGIE GENERALE,

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIE,

PAR

Mr. le Docteur Antonio Mendoza,

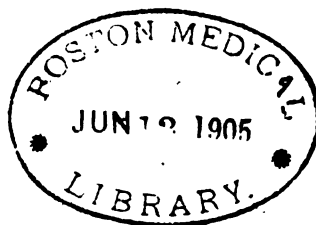
Secrétaire de la Section de Pathologie générale.



MADRID

Imprenta de J. Sastre y C.^a.—Alameda, 10, teléfono 997

1904



6
A
77
1903
V. 2
copy 1



XIV^E CONGRÈS INTERNATIONAL DE MÉDECINE



SECTION DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET BACTÉRIOLOGIE

COMITÉ D'ORGANISATION DE LA SECTION

<i>Président</i>	M. Amalio Jimeno y Cabañas.
<i>Vice-Président</i>	MM. Vicente Llorente y Matos.—Eduardo del Río y Lara.
<i>Secrétaire</i>	M. Antonio Mendoza.
<i>Secrétaires adjoints</i>	MM. Enrique Suñer y Ordóñez.—Vicente de las Barreras.
<i>Membres</i>	MM. Santiago Ramón y Cajal.—Antonio García y Tapia.—Antonio López Martín.—Francisco de Castro y Pascual.—Francisco Murillo y Palacios.—Jerónimo Pérez Ortiz.

SEANCE DU 24 AVRIL

La première séance de cette section eut lieu le vendredi 24 Avril, à neuf heures du matin. Après une courte allocution du Président, Mr. le Dr. Amalio Jimeno, qui salua les membres de la section au nom de ses collègues espagnols, on procéda à la nomination des Présidents d'honneur et des Secrétaires adjoints.—Furent nommés.

Présidents d'honneur.

MM. les Docteurs Paul von Baumgarten (Tübingen), Unna (Hamburg), Bouchard (Paris), Doyen (Paris), Cornil (Paris), F. W. Pavy (London), Pye-Smith (London), Wladimiroff (St. Pétersbourg), N. von Westenryk (Cronstadt), Van Duyse (Gand), Weichselbaum (Wien), Paltauf (Wien), Hermann von Schrötter (Wien), Hlava (Prague), Wernicke (Buenos Aires), Pertik (Budapest), Shiga (Tokyo), Thiron (Jassy), Centanni (Ferrara), A. Monti (Pavia), Mariano Batlles (Barcelona), Antonio Alonso Cortés (Valladolid), Luis del Río y Lara (Zaragoza), Carlos Calleja (Barcelona), León Corral (Valladolid), Antonio González Prats (Barcelona), Eduardo García Solá (Granada), Juan Bartual y Moret (Valencia), Marcial Fernández Iniguez (Santiago) et Leopoldo López García (Valladolid).

Secrétaires adjoints.

MM. les Docteurs Macdonald (Herrison), L. von Schrötter (Wien), Edmundo E. Escomel (Lima), Smiraglia-Scognamiglio (Napoli), Claudius (Copenhague), Kakubo (St. Pétersbourg), Lignières (Paris) et Guiart (Paris).

On passe ensuite à la lecture des travaux.

CONVENANCE D'UNE RÉVISION DE LA CLASSIFICATION ET DESCRIPTION DES BACTÉRIES CONNUES

Rapport del Dr. ANTONIO MENDOZA (Madrid).

Señores:

Los incesantes progresos realizados en la Bacteriología constantemente llevan á la Historia Natural un considerable número de especies, que tanto por sus caracteres morfológicos y fisiológicos como por los efectos que determinan en las materias orgánicas muertas ó en los seres vivos exigen una exacta coordinación para llegar á su fácil determinación y clasificación.

Los procedimientos técnicos que se emplean son numerosos, las fórmulas para la confección de los medios de cultivo son muy variadas.

Hay multitud de especies establecidas y admitidas por muchos bacteriólogos en sus tratados generales sin ninguna crítica, porque no han repetido ni estudiado por sí mismos dichas especies y resultan descripciones insuficientes y vagas, simples referencias incompletas y que inducen al error ó á la duda; á veces bajo distintos nombres se describen especies que quizás son la misma entidad, otras á las que se quiere buscar diferencias ó analogías, por ejemplo, 32 especies de vírgulas pseudo-cólera, vírgulas y espirilos que se suponen confundibles con aquél, y que sólo en la reacción de aglutinación se busca la diferencia, todos estos datos verdaderos y otros muchos poco estudiados y repetidos como hechos aceptados son, como decía, causa de vacilación y duda, y estimo esté en el ánimo de todos y sea un deseo común el aclararlos y precisarlos.

Sería conveniente que existiera unidad en los métodos de investigación y descripción asignando á las especies los medios de cultivo adecuados que sirviesen para obtener el carácter diferencial para su determinación, primero desde el punto de vista genérico y después el

específico; el conjunto sistemático de los caracteres nos llevaría á una verdadera clasificación natural ideal á que se aproximaría más la Bacteriología que la Zoología y la Botánica de los seres superiores, pues en éstas necesitamos aún conocer la Ontogenia y la Filogenia de las bacterias como seres más sencillos y cuya morfología ofrece formas elementales y puede esto ya servir como uno de los caracteres que se deben tener en cuenta para su clasificación.

En los medios de cultivo las dosis de sus componentes debieran ser exactamente medidas las alcalinización precisadas y referidas á líquidos titulados, indicaciones del tiempo y el grado á que han de estar sujetas las confecciones de dichos medios marcando exactamente los caracteres de los cultivos en caldos, gelatinas, gelos, sueros, patatas, cultivos en placas, idem en tubos, efectos de inoculaciones en los animales y demás caracteres referentes á su biología y revisando de este modo sistemáticamente todas aquellas especies cuyas descripciones son incompletas y, por tanto, hay falta de caracteres para determinarlas ó para identificarlas.

Así, al molestar vuestra atención sobre este punto, es sólo para expresar la conveniencia á mi juicio de que se constituyera una comisión internacional de bacteriólogos que se ocupara de la revisión de todas las descripciones de bacterias hoy conocidas, que á ella se remitiesen cultivos de todas las que descubrieran ó encontraran los distintos bacteriólogos y que dieran unidad y exactitud á las descripciones, fijaran los caracteres verdaderamente diferenciales á las especies y variedades y dirimiesen los distintos modos de ver que algunos pudieran sostener como consecuencia de error personal.

Esta comisión pudiera componerse por dos bacteriólogos de cada nación, recambiar entre sí los cultivos, después las descripciones y determinación de caracteres observados por cada uno y compulsados los distintos pareceres, ultimar la descripción de la entidad en estudio, lo que además tendría la ventaja de activar el recambio de los conocimientos y de los hechos, entre los que nos dedicamos á esta especialidad.

Discussion.

Dr. EDUARDO GARCIA SOLÁ (Granada).

Duda de la posibilidad de obtener una buena clasificación microbiológica por dos razones:

1.^a Por el pleomorfismo de los microbios, lo que impide fundamentar en la morfología el principio de la clasificación.

2.^a Porque aún dentro de la misma especie y forma caben actividades distintas, por lo que la función no puede servir de base.

Dr. JULIAN GRIMAU DE URSSA (Cantalejo).

Ya en su obra de Microbiología última dió una clasificación basada en la relación que existe entre los monoplasmoides con los tres reinos de la Naturaleza, á cuyo fin crea el reino intermedio ó de los monoplasmoides; la cree la mejor y la sostendrá donde sea preciso, pero se adhiere á la creación de una Comisión internacional para dilucidar de una vez, á ser posible, punto tan importante.

«SUR LE LEUCONOSTOC HOMINIS DANS LES MALADIES EXANTHÉMATIQUES, SURTOUT DANS LA SCARLATINE»

Par M. J. HLAVA (Prague)

J'ai publié le 14 Mars 1900 dans l'Académie Tchèque à Prague et plus tard dans le Centralblatt für Bakteriologie, etc. (Tomo 32, n. 4, 1902, pag. 263) mes expériences sur le *Leuconostoc hominis*.

Qu'il me soit permis de récapituler brièvement les faits trouvés.

Le coccus en chaînettes, qui se trouve dans la necrose tonsillaire scarlatineuse, qu'on rencontre très souvent dans le sang, dans la rate et dans d'autres organes scarlatineux est un streptococcus, qui diffère d'autres streptocoques pyogènes (c'est le streptococcus conglomeratus Kursh, le coccus en chaînette coagulant le lait d'Espine-Merignac). En cultivant le *streptococcus scarlatinae* sur les milieux sucrés (jusqu'à 14 %, Saccharose) je trouvais, que ce coccus en chaînette et à deux se porte comme le *Leuconostoc mesenteroides* Cienkowski; il produit une masse opaline, assez dure, homogène dans laquelle se trouvent les coccus en chaînettes (très souvent gonflés et déformés) comme dans une membrane. Il s'agit de la production du dextran comme dans l'infection des sucres de betteraves avec le *leuconostoc mesenteroides*.

Si l'on emploie des autres sucres comme la maltose, lactose, aërotose, etc., on trouve que le *leuconostoc hominis* reste nu, c'est à dire qu'il ne forme pas ce dextran; du reste sur les milieux alcalins non sucrés il se développe en colonies rondes comme des gouttes ou en colonies avec le centre élevé et avec un bord renflé. Une agglomération

des éléments reconnue déjà par Kurth se voit aussi dans les milieux liquides, même dans les colonies sur des milieux non sucrés.

Différentes espèces de streptocoque pyogène (des abcès, sepsis, etc.), ne produisent pas de dextran.

Il n'est pas douteux qu'il s'agit d'une nouvelle espèce de streptocoques, ou d'une nouvelle qualité du streptococcus connu.

En poursuivant mes recherches j'ai obtenu des résultats bien intéressants.

Le leuconostoc se trouve aussi dans le sang, dans la rate chez des morbillieux, quelque fois aussi chez la diphtérie, après dans les angins folliculaires, dans la coryza infectieuse. Mais le leuconostoc est aussi *normaliter* sur la surface des tonsilles, la muqueuse buccale du pharynx, même dans le *sinus pyriiformis* et dans la trachée.

Il en suit, que le leuconostoc habite normalement dans la bouche de l'homme et qu'il ne pénètre dans le sang que dans des conditions extraordinaires.

Sa présence normale dans la bouche démontre qu'il a peut-être une valeur physiologique, c'est à dire que la qualité du salive de décomposer la saccharose est due à l'eusyme de leuconostoc.

La valeur pathogénique du leuconostoc pourrait se baser sur sa présence dans le sang, dans les organes chez des maladies infectieuses exanthématiques alors sur sa faculté de faire une bactériémie. Les expériences sur des animaux m'ont démontré que le leuconostoc ne fait que rarement chez des souris et chez des faibles lapins un abcès. Ces deux épreuves ne sont pas assez persuasives. Il était nécessaire de chercher d'autres preuves.

En examinant (1903) une nouvelle série de 15 cas de scarlatine et deux cas de morbilli j'ai trouvé dans plusieurs cas de scarlatine le leuconostoc dans le sang, la rate, les reins, pendant que dans d'autres cas les cocci en chaînette croissaient sur les milieux sucrés mais ne formaient pas de dextran, quoique l'accroissement sur l'agar non sucrée ressemblait tout à fait au leuconostoc nu et différait alors du streptocoque pyogène.

On voit que le leuconostoc, en pénétrant dans le sang, perd quelquefois sa qualité de la formation du dextran, un changement des qualités qui est commun aussi chez d'autres microbes, un fait que je rencontrais aussi dans mes expériences cités ci-dessus.

En injectant le leuconostoc nu (cultivé sur l'agar non sucré) aux lapins, je n'ai pas obtenu du sang des lapins sur l'agar de Zopf le leuconostoc dextranoformans, mais le leuconostoc nu, un fait que j'ai vu aussi dans des cultures du leuconostoc sur l'agar non sucré. Les

premiers 3-5 passages du leuconostoc sur l'agar non sucré donnent réimplantés sur l'agar de Zopf le leuconostoc dextranoformans, mais les générations ultérieures perdent cette qualité et pululent sur l'agar sucré dans la formation nue.

Dans les cas de morbilli j'ai trouvé le leuconostoc dans le sang, dans la rate et une fois dans les reins.

Le coccus en chaînette dans les maladies infectieuses exanthématiques surtout dans la scarlatine est considéré par plusieurs auteurs comme spécifique, par les autres il s'agit d'une infection contemporaine ou secondaire. Je ne partage pas l'opinion de beaucoup d'auteurs qui croient que la scarlatine est produite par un streptocoque spécifique, parce que le dit streptocoque ou plutôt le leuconostoc se trouve dans des différentes maladies exanthématiques—je pouvais le constater non seulement dans la scarlatine, les morbilli, même aussi dans la diphtérie, la coryza, l'angine, etc. etc.—parce que le dit streptocoque est un habitant normal de la bouche. Pourtant on pourrait faire objection à cette conclusion admettant, qu'il existent, de différentes espèces de leuconostoc spécifique. Pour résoudre cette question je comparais les cultures de différentes espèces de leuconostoc et après j'entrepris des expériences sur des animaux, ayant le but de connaître la valeur pathogénique du leuconostoc.

Ad. 1. En comparant les différentes cultures je n'y trouvais aucune différence.

Ad. 2. Quant à mes expériences, je les arrangeais de la manière suivante.

Je déterminais la valeur d'un diphtérotoxin sur les cobayes et trouvais que 1 c.c. de mon diphtérotoxin tue un cobaye de 400 gr. dans un délai de 48 heures. J'injectais alors à 8 cobayes et 6 lapins grands une quantité non mortelle de diphtérotoxin et après j'injectais *per venam ou subcutem* une suspension de leuconostoc nu (1 c.c.) provenant de la scarlatine ou de la rougeole. Dix des animaux moururent le troisième jour, 4 le deuxième.—Le résultat était: *Sepsis haemorrhagica* ou bactériémie à leuconostoc (je le pouvais cultiver du sang). Une fois se développait une nephrite haemorrhagique diffuse (c. a. d. des hémorragies dans le tissu après l'invasion de leuconostoc dans les vaisseaux).

Sur les cinq lapins et trois cobayes je répétais cette expérience, mais au lieu du leuconostoc, j'injectais le streptococcus d'erysipèle *per venam* ou souscutané. Tous les animaux périssent le 3 jour.

Les lésions macroscopiques étaient plus fortes que chez le leuconostoc.

Dans tous les cas, des hémorragies des séreux et deux fois une néphrite hémorragique diffuse. Dans le sang, la rate, les reins je trouvais et cultivais des streptococcus, comme dans la première série je cultivais le leuconostoc nu, qui restait, comme je disais plus haut, nu aussi sur le gelose sucrée.

Le leuconostoc injecté à deux lapins forts *per venam* ne tuait pas les animaux, pendant que deux lapins injectés *per venam* par le streptococcus à erysipèle périrent, un le 8, l'autre le 12 jour: septicémie (streptococcus dans le sang).

Il résulte donc de ces expériences que le leuconostoc seul ne produit pas des lésions anatomiques, qu'il n'est pas assez pathogène, pendant que le streptococcus *erysipelatis* est plus fort, plus pathogène. Le leuconostoc devient pathogène seulement dans un état pathologique précédent et dans ce cas il pénètre dans le sang et fait une bactériémie pure ou une bactériémie avec des métastases.

Le microbe spécifique de la scarlatine, rougeole, de la diphtérie, probablement aussi de typhus exanthématique, de la *variola vera*, produit des lésions anatomiques primaires dans la muqueuse de la bouche, sur les tonsilles, qui consistent très souvent dans une nécrose superficielle ou profonde du tissu épithéliale et sur ce terrain préparé le leuconostoc peut pululler et peut pénétrer dans la profondeur des tissus, même dans les vaisseaux, ce qui arrive chez les maladies exanthématiques infectieuses très souvent.

Pourtant, quant à la thérapie de ces maladies infectieuses, il en résulte que tous nos soins devraient se porter à éviter ou supprimer l'infection secondaire.

Si la sérothérapie de Mermorek, Tawel, Arousohn, Moser y parviendra, je n'ose pas le dire; mes résultats avec du sérum provenant des animaux immunisés par le leuconostoc et par le streptococcus ne sont pas assez encourageants à cause de la grande quantité de sérum qu'il faut injecter.

CONCLUSIONS

- 1) Le coccus en chaînette, qui se trouve dans le sang, dans les organes de scarlatine appartient au genus *Leuconostoc*.
- 2) Le leuconostoc se trouve aussi dans le sang chez de la rougeole, même dans les angines folliculaires, diphtériques et probablement aussi dans les *tonsillitis* chez de typhus exanthématique, de *variola vera*, dans la coryza infectieuse.
- 3) Le leuconostoc est même un habitant normal de la bouche.
- 4) Le leuconostoc est peu pathogène.

5) En combinant le leuconostoc avec du toxin diphtérique (dose non mortelle), on peut produire chez des animaux une bactériémie hémorragique ou non hémorragique.

6) Le leuconostoc devient pathogène seulement dans un état pathologique précédent ou contemporain.

UN CASO DE NEÓPLASIA SARCOMATOSA HUMANA PROVOCADA POR COCCIDIAS

por el Dr. EDUARDO DEL RIO Y LARA (Madrid)

Con fecha 24 de Febrero del año actual fué remitido al Laboratorio histológico de esta Facultad de Medicina una neoplasia extirpada por el profesor Dr. D. Ramón Jiménez, la cual, según consta de los antecedentes que pudimos recoger, procedía de un enfermo de la Clínica de San Carlos.

Este enfermo, de profesión presbítero, llamado D. J. G., de sesenta años, procedía de Cantalejo, provincia de Segovia, de cuyo lugar era párroco. Como antecedentes relacionados con el tumor, cita el paciente una neuralgia que empezó á sentir con un año de anterioridad en el músculo recto-abdominal, la cual fué aceptuándose progresivamente con leves intermitencias, hasta que en Noviembre de 1899 advirtió en la parte dolorida un ligero aumento de volumen. En la fecha en que se le operó la tumefacción que asentaba en la parte superior de dicho músculo, alcanzaba el tamaño de una naranja mediana, y se acompañaba de vivos dolores. Después de la extirpación, la herida abdominal se cerró rápidamente y el enfermo quedó curado.

Caracteres macro-microscópicos del tumor.—La consistencia del tumor era regular, y al corte exhibía un color morenuzco, revelador de antiguos extravasados sanguíneos. En las zonas centrales veíanse focos de reblandecimiento, como caseosos, y huecos ó grietas desiguales. Indurada y fijada la neoplásia, obtenidas finas secciones, coloradas por distintos métodos (procedimiento de Van Gieson, combinaciones de hematoxilina y eosina, tionina y safranina, el método tricrómico de Cajal, etc.), observamos que el tumor se componía de nódulos embrionarios de regular tamaño, cada uno de los cuales exhibía dos zonas: una central necrosada y como cascosa, formada de numerosos leucocitos y elementos embrionarios, degenerados y pálidos;

otra capa periférica donde, como en el tubérculo, notábanse células gigantes y elementos conjuntivos jóvenes y epitelioides.

En la zona central ó caseosa destácanse, aún á pequeños aumentos, ciertos corpúsculos ovoides gigantes que recuerdan perfectamente los óvulos de los helmintos (fig. 1). En algunos cortes el número de estos cuerpos subía á 16. La forma era perfectamente ovoidea, poseyendo un polo más espeso que el otro, y caracterizado además por presentar á menudo un agujero (opérculo de Dujardín). Consta el parásito de una espesa cápsula de aspecto homogéneo, muy refringente, bajo la cual se encierra una materia finamente granulosa, quizás algún precipitado protéico y numerosas células pequeñas, esféricas, fusiformes ó poliédricas ó con transiciones entre estas figuras. El núcleo de estas pequeñas células incluidas es muy aparente y se tiñe bien por la hematoxilina, en tanto que el protoplasma atrae la eosina. No faltan parásitos cuya cápsula carece de contenido celular, y se halla rota por un extremo. En la vecindad de estas cápsulas rotas y vacías se advierten unos elementos que no se asemejan á leucocitos ni á células conectivas y que podrían estimarse como gérmenes del parásito, trátase de elementos ovoides alargados, sin núcleo aparente, que se tiñen casi uniformemente por determinados reactivos (rojo-magenta, azul de metileno), y cuyo tamaño, bastante variable, suele ser mayor que el de las células intra-capsulares. Mezclados á los detritus de leucocitos y elementos conectivos de la zona central, resultan por su color naranja numerosos cristales de hematoïdina de forma de tablas romboidales. En algunos puntos formaban conglomerados, y por lo común, se hallaban libres, es decir, no englobados en fagocitos. Las señales inequívocas de masas de hematies, todavía no enteramente absorbidas y la congestión capilar existente en algunos parajes, atestiguan que dichos cristales dimanaban de hemorragias intersticiales de fecha algo antigua.

Si estudiamos más detalladamente la estructura de la zona periférica ó sarcomatosa, hallaremos un aspecto que recuerda en un todo el tejido inflamatorio cicatricial; en ella se encuentran: 1.º, células conectivas fusiformes ó estrelladas, dispuestas en capas más ó menos concéntricas, entre las que se aprecian fascículos colágenos, tanto más escasos cuanto más nos aproximamos á las regiones centrales; 2.º elementos sumamente parecidos á los leucocitos, y 3.º, unas células de gran talla, de forma, ya redondeada, ya poliédrica, cuyo diámetro oscila entre 30 ó 70 micras, que alojan gran número de núcleos, (seguramente existen algunas que contienen más de 70) elipsoides, con nucleolos teñidos más intensamente por la hematoxilina. Cuando empleamos el

procedimiento de Giesson, el protoplasma de estas células gigantes aparece granuloso, con tinte amarillento, y se ve que están separadas algunas del resto del tejido donde moran, por una zona clara. Entre estos corpúsculos gigantes figuran también algunos epitelioides.

Por fuera de la zona de las células gigantes y conectivas embrionarias, los fascículos colágenos abundan y hace su aparición el tejido muscular, en cuyo seno hállase enclavada la neoplasia.

En resumen: trátase aquí, sin ningún género de duda, de una flegmasia crónica, proliferante, de causa infecciosa y de caracteres anatómicos algo semejantes á los peculiares del tubérculo. El agente productor es seguramente el parásito citado ó corpúsculo oviforme. El número considerable de estos corpúsculos, y su disposición en focos ó familias separadas por grandes masas de tejido embrionario, inducen á pensar que el parásito se multiplica también en pleno tejido muscular.

Pero, ¿de qué naturaleza es este parásito? Registrando los anales de la parasitología, resulta, sin ningún género de duda, que nuestro encuentro corresponde á los titulados cuerpos oviformes hallados por Davaine y otros, en los órganos de diversos vertebrados, y sobre todo, á los descritos por Grubler en un enfermo de quiste múltiple del hígado.

En efecto; en el quiste hepático del enfermo de Grubler, existía también, como en el nuestro, una materia caseosa ó necrótica en torno de los parásitos, y afectaban estos tamaño enorme, forma ovoidea, con un extremo provisto de microfito. Por lo cual, y dadas las ideas reinantes por entonces, nada tuvo de extraño que se tomaran tales cuerpos como óvulos de helminto (1).

Cuerpos semejantes, aunque de tamaño y formas diversas, han sido también encontrados en el hombre por Kunstler y Pitres (en un derrame pleurítico), por Kjellberg, Elsner y Dreissler (citados por Leuckart) en varios órganos, y por Rivolta en las materias intestinales. Como se ve, los casos registrados por la ciencia, son escasos, en cuanto al hombre se refieren, y en ninguno que yo sepa se trataba de lesión muscular. Esta razón es lo que nos ha movido á publicar el caso actual sobre coccidiosis humana, enfermedad que quizás no es tan rara como podría suponerse, dada la escasez de datos bibliográficos (2).

(1) *G. Grubler: Tumeurs du foie déterminées par des œufs d'heiminte, etc. Mem. Soc. de biologie, 2 série, 1853, et Gaz. méd. de Paris, 1858.*

(2) Según las pesquisas hechas en la bibliografía española de los cuerpos oviformes, la citada lesión no sería muy rara en España. En efecto, existen

Sobre la significación de estos cuerpos, se han emitido las opiniones más opuestas, aunque con tendencia á identificarlos con los óvulos de helmintos ó de otros parásitos animales. Las dudas reinarían todavía en este dominio si la ciencia no hubiera sorprendido formas semejantes, aunque mucho más pequeñas, en los órganos de diversos vertebrados, y singularmente en el hígado del conejo. En este animal, el parásito ovoide, á que aludimos, tiene por característica patológica el invadir las células epitelicas de los conductos biliares, suscitar proliferaciones epitelicas que se traducen exteriormente por tumores graves. Morfológicamente se le reconoce por adoptar, durante cierta fase evolutiva, forma de quiste ovoide limitado por espesa cápsula, bajo la cual se contienen varios gérmenes ó esporozoos, destinados á propagar la infección á territorios inmediatos. Una vez conocida esta enfermedad en el conejo y otros vertebrados, llamó la atención el gran parecido patológico que tiene el *coccidium oviforme* de este animal con los corpúsculos ovoides hallados por Grubler en el hombre, y no se dudó de que en este último caso se trataba también de una coccidiosis. Los modernos estudios sobre las coccidias del conejo y otros vertebrados é invertebrados, emprendidos por Eimer (1870), Leuckart (1879), Schneider (1875), Clarke (1895), Leger (1897), Labbé (1894 á 1899), Laveran (1897), Hagen-Müller (1898), Bosc (1898), Pfeiffer (L. y R.) (1891 á 1892), Pianese (1899), Schaudin (1897 á 1900), Sigmod (1896), y otros muchos, refuerzan por cada día la verosimilitud de la mencionada opinión, aunque no permiten, por la ausencia de datos suficientes de observación, fijar con certeza el ciclo evolutivo de la coccidia del hombre, ni resolver el problema de su penetración y multiplicación en el organismo. La bibliografía completa de esta cuestión aparece cuidadosamente hecha en un reciente trabajo de Luhe (1), quien sintetiza así los modernos estudios concernientes al ciclo evolutivo de algunas especies de coccidias.

Admite este autor tres modos de multiplicación: por *esporogonias*, por *schizogonios* y por *copulación*.

publicados dos casos de tumores causados por tales parásitos: uno estudiado hace ya tiempo por el Dr. Mendoza, del cual poseemos una microfotografía muy correcta, donde se descubre un tejido de granulación, salpicado de grandes corpúsculos ovoides capsulados; y otro inserto por el Dr. Ribera, profesor de Cirugía de San Carlos, en la *Revista de Medicina y Cirugía prácticas* en el que se trataba de una neoplasia cutánea del mismo tipo estructural que la estudiada por nosotros, y en cuyo espesor se veía gran cantidad de los consabidos cuerpos.

(1) L. Luhe: Ergebnisse der neueren Sporozoenforschung, etc. *Centralblatt, für Bakteriologie*, etc. n. 10 ú 11. Bd. 27, 1900.

1.^a El ciclo tiene como punto de partida el oocisto ó parásito enquistado, el cual está constituido por una membrana de doble contorno rellena incompletamente por el *esporante*, ó sea una masa protoplasmática nucleada. Llegada la hora de la multiplicación, esta masa sufre una especie de mitosis primitiva y se divide en dos partes cada una con su núcleo, las que, á su vez, se segmentan de igual modo, resultando cuatro células, que se llaman *esporoblastos*. Estas se recubren de una membrana fuerte y oscura, constituyendo los *esporocystos*. Cada *esporocysto* sufre una segmentación, transformándose el protoplasma y el núcleo en dos cuerpos semilunares nucleados que se denominan *esporozoitos*. En tal estado pueden permanecer largo tiempo; de aquí que se los considere como la forma más permanente. La evolución ulterior se verifica en el intestino del anfitrión, disolviéndose la membrana por los jugos digestivos y quedando libres los esporozoitos que atacan á las células epiteliales, para lo cual aprovecha el parásito la punta aguda y resistente en que termina uno de sus extremos.

2.^o En la segunda forma de multiplicación, ó sea por schizogonios (schizogonia endógena), no hay formación ni de esporoblastos ni de esporocystos, sino que el protoplasma se divide en múltiples segmentos nucleados llamados *merozoitos* sin pasar por ninguna otra fase. El descubrimiento de esta modalidad se debe á Pfeiffer, constituyendo el ciclo apellidado Eimeriano, cuyo desconocimiento había motivado el que se consideraran como especies distintas y tipos diversos, formas que, en realidad, no son sino fases especiales de varios ciclos de multiplicación del parásito.

3.^a Copulación ó dimorfismo sexual. Se verifica como en los metazoos. Parte de los merocitos asimila gran cantidad de materiales de reserva, aumentando considerablemente de volumen y engendrando la célula sexual hembra ó *macrogámeto*. Otra parte forma células menos abultadas, pero de estructura más densa, cuyo núcleo se divide en numerosos segmentos que abandonan el protoplasma convertidos en finos y flexuosos hilos que se llaman *microgámetos* y que tienen representación de filamentos zoospermicos.

Verificada la conjugación del *macro* con el *microgámeto*, se organiza una membrana envolvente, creándose de este modo el *oocisto*, punto de partida de la esporogonia, la que, conservando la especie, sirve para propagar la infección, mientras que la schizogonia tiene por misión reforzar la infección ya realizada.

La esporogonia depende, sin embargo, de una copulación anterior

que es una verdadera fructificación, la cual se verifica cuando las condiciones nutritivas del medio son pobres y deficientes.

Pero, repetimos, todas estas formas y ciclos evolutivos han sido observados en los animales y no en el hombre. Para formular una opinión de algún valer sobre la especie del *coccidium* humano, no tenemos otra regla que su comparación con el del conejo ó de otros animales. Aplicando esta regla en presencia de las descripciones exactas, dadas sobre todo por Schandin (1) y Luhe, notaremos que el coccidio humano, pareciéndose á alguna especie de las conocidas, no es enteramente semejante á ninguna, pudiéndose estimar como una especie particular caracterizada por la talla gigante, durante su fase de *oocisto* (única después de todo bien conocida), por su forma muy prolongada, robustez notable de la cápsula y riqueza excepcional de *esporoblastos* y *esporozoitos*. Bajo este último aspecto, puede clasificársela entre las *coccidias polysporeas* de Schneider ó las *polyplastideas* de Labbé; puesto que según todas las apariencias, dentro del quiste se engendran numerosos esporoblastos, y al parecer no en número definido.

Los cuerpos alargados hallados fuera de los oocistos, en pleno tejido embrionario, corresponden verosímilmente á los *esporozoitos* de los autores. Lo fragmentario de nuestras indagaciones no consiente, por desgracia, averiguar hasta qué punto es cierta y aplicable á la coccidiosis humana la doctrina del diformismo generativo formulada para ciertas coccidias de los vertebrados inferiores, por Labbé, Schuberg, Sigmond, Schandin y otros, la cual podría explicar muchas irregularidades de la infección y de la biología del parásito.

Aunque en nuestro caso, lo mismo que en el de Grubler, el parásito se halla completamente libre, no puede excluirse en absoluto que, según ocurre con ciertas coccidias (*coccidium oviforme* del conejo, *coccidium Schubergi*, etc.), algunas fases del parásito de la coccidiosis humana sean endocelulares (estadio del *esporozoito schizonto*), residiendo en algún epitelio, ya del hombre, ya de los animales. De todos modos en las células del tumor que dejamos descrito, no hemos podido sorprender esporozoitos intraprotoplásmicos ni en células conectivas ordinarias ni en corpúsculos gigantes.

(1) Schandin: Ueber den Generationswechsel des Coccidien und die neuere Malariaforschung (Sitz-Ber. Ges. Natur f. Fr. Berlin, 1898).

Zool. Centralblatt. Bd. VI, 1899.

Zool. Jahrb. Abt. f. Morph. Bd. 13, 1900.

CONCLUSIONES

1.^a Existe una coccidiosis humana caracterizada por la producción de granulomas inflamatorios, de marcha crónica, cuya porción central ofrece reblandecimientos, oquedades y masas necróticas algo semejantes á las caseosas. Esta coccidiosis puede atacar los músculos, la piel y otros órganos.

2.^a El parásito parece ser una coccidia de grandes dimensiones, que fué ya vista por Grubler, y cuyo ciclo evolutivo no puede por hoy determinarse. Atendiendo al volumen excepcional de sus oocistos (fase en la cual se presentan las mayoría de éstos protozoarios) y á la circunstancia de ser parásito del hombre, podría llamársele, interim se recogen datos más completos para la taxonomía definitiva, *coccidium giganteus hominis*.

«LE MICROCOCCUS NEOFORMANS ET LES NÉOPLASMES.»

par Mr. E. DOYEN (Paris).

La question du parasitisme du cancer a donné lieu à des discussions stériles, parce qu'elles n'étaient appuyées sur aucune observation scientifique.

Actuellement il paraît hors de doute:

1° Que les néoplasmes, sans exception, sont la manifestation d'une infection parasitaire.

2° Que le processus qui préside à la formation des néoplasmes est, dans son essence, un processus inflammatoire très voisin du processus qui préside à la formation des tubercules et des masses actinomycosiques, lésions nettement parasitaires.

L'inflammation est la réaction des cellules normales contre les irritants physiques et chimiques aussi bien que contre les irritants de nature parasitaire.

On la retrouve dans l'évolution des divers néoplasmes tout aussi bien que dans le furoncle, dans le tubercule, dans la lèpre, dans la syphilis, dans l'actinomycose, mais il y a des inflammations de types différents. De ce que le cancer aurait une évolution différente de celle des lésions parasitaires bien connues et bien déterminées, il ne s'ensuit pas naturellement que le processus initial qui aboutira à la

lésion confirmée doit être séparé de l'ensemble des phénomènes inflammatoires, pas plus qu'il ne serait logique de prétendre, que des tubercules et du furoncle, le second seul appartient à la classe des lésions inflammatoires, parce que l'évolution du premier est absolument différente.

Nos premières recherches sur le micrococcus néoformans (1) ont communiquées à l'Académie de médecine en décembre 1901 et en été avril 1902 au Congrès de chirurgie de Berlin.

Nous allons étudier successivement les propositions suivantes:

1° Les néoplasmes à marche rapide contiennent dans leurs tissus un microbe particulier, le «micrococcus néoformans», qui peut être décelé sur lamelles, dans des coupes et par la culture.

2° L'inoculation du micrococcus néoformans à diverses espèces animales détermine l'évolution de lésions toutes spéciales, soit simplement inflammatoires, soit nettement néoplasiques, et absolument identiques à certaines lésions néoplasiques chez l'homme.

3° Les toxines du micrococcus néoformans déterminent chez les cancéreux une réaction analogue à celle de la tuberculine chez les tuberculeux. Les essais de sérothérapie préventive et curative ont donné depuis deux ans des résultats suffisants pour qu'il soit impossible de leur refuser toute importance.

1° *Recherche du micrococcus néoformans dans les différents types de néoplasmes.*—Ensemencez dans un bouillon approprié, avec toutes les précautions de rigueur, de volumineux fragments de la zone d'accroissement d'une tumeur non ulcérée, vous verrez se développer, au bout de 18 à 24 heures au plus tôt, de trois à six jours au plus tard, un microcoque facile à mettre en évidence par les couleurs d'aniline, et susceptible d'être transplanté de la première culture sur des milieux solides: gélose simple et glucosée, gélatine-peptone, sérum gélatinisé, pomme de terre, carotte, etc.

Les cultures positives donnent, sans exception et à l'état de pureté, un microcoque qui ne se développe le plus souvent qu'au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures, parfois au bout de quatre ou cinq jours. On trouve alors dans le bouillon des diplocoques et des courtes chaînettes d'éléments de grosseur très variable. Ces chaînettes se bifurquent fréquemment en Y. Transplanté sur un milieu solide approprié, ce microcoque donne sur gélose une culture d'un blanc grisâtre, uniforme, et qui s'attache à l'aiguille de platine en gros filaments visqueux.

(1) Pli cacheté déposé à l'Académie de médecine le 25 novembre 1901. *Revue critique de méd. et de chir.*, n° 12, Décembre 1901.

Ce microcoque liquéfie très lentement la gélatine, et la partie liquéfiée présente une consistance oléagineuse.

Sur sérum gélatinisé, l'on observe une culture fine, d'un blanc grisâtre; sur carotte une fine couche blanchâtre; sur pomme de terre, la culture est à peu près invisible et se présente sous l'aspect d'une mince couche humide, qui ne se voit qu'à l'examen oblique.

Le *micrococcus néoformans* se conserve en piqure verticale sur les tubes de gélose, glucosée à 2 p. 100. Il est facultativement anaérobie.

Dans le bouillon, la culture est très analogue à celle du streptocoque pyogène et le milieu se clarifie rapidement. On obtient dans les ballons d'un litre la formation d'un voile épais, qui tombe petit à petit au fond du récipient.

Le bouillon le plus convenable est du bouillon peptonisé glycérimé à 4 p. 100. Les ballons commencent à se clarifier au bout de 3 à 4 mois. Au bout de 6 mois la culture a presque entièrement perdu la faculté de se reproduire.

Le *micrococcus néoformans* est très petit. Dans le suc cancéreux ou sarcomateux frais, il se présente sous l'aspect de petits diplocoques mobiles, dont une sphérule est fréquemment plus volumineuse que l'autre. Parfois trois cocci en triangle ou bien une courte chaînette.

On obtient assez facilement des préparations de cocci colorés en étendant rapidement sur une lame de verre le produit du raclage d'une tumeur fraîche et en colorant douze heures au violet phéniqué, après fixation par l'alcool absolu ou par le sublimé acétique. On décolore à l'eau pendant une heure et on monte, après dessiccation, dans la résine dammar au xylol.

Les cocci isolés, qui sont plus nombreux que les diplocoques, sont très petits et mesurent fréquemment moins de 5 dix millièmes de millimètre de diamètre.

Un très petit nombre seulement des cocci qui prennent le violet phéniqué sont susceptibles de rester colorés, après action du carmin picrique phéniqué, par la méthode de Gram. Le sédiment des tubes infertiles doit être examiné par les mêmes procédés.

Si l'on examine heure par heure un des tubes qui donnera une culture, et de préférence un tube ensemencé avec une certaine quantité de suc cancéreux recueilli à la pipette, on observe uniquement, dans les premières heures, les cocci et les diplocoques décrits plus haut et qui se colorent à peine au violet phéniqué, puis, au bout de quinze à dix-huit heures, on remarque que ces cocci deviennent plus nombreux et prennent mieux le violet; au bout de dix-huit à vingt-

quatre heures, il y a des diplocoques nombreux et la plupart des éléments se colorent par la méthode de Gram.

Il suffit d'une très petite différence dans la composition du milieu de culture pour ne pouvoir obtenir aucun résultat positif. Au bout de quarante-huit heures, la culture contient de courtes chaînettes et des amas d'éléments de grosseur très variable, dont une partie déjà cesse de demeurer nettement colorée par la méthode de Gram.

Les chaînettes se bifurquent fréquemment en Y et les grains, dont le diamètre varie de 4 à 20 dix millièmes de millimètre, paraissent réunis par une sorte de gaine presque translucide, comme on l'observe, d'ailleurs, pour d'autres streptocoques.

Le micrococcus néoformans est assez difficile à mettre en évidence sur les coupes, où il exisie un petit nombre.

On le trouve de préférence dans les ganglions de la zone d'envahissement et dans les noyaux secondaires les plus éloignés de la tumeur originale.

Il existe dans le sang, dans les cas exceptionnels de «fièvre cancéreuse» et dans les lymphangites de la peau, dans les cas de «pseudo-érysipèle cancéreux». Nous l'avons trouvé à l'état de pureté dans une tumeur secondaire du péricrâne survenue deux ans après l'ablation d'un cancer du sein sans récidive locale et *dans un écoulement séreux d'un mamelon* chez une femme n'ayant pas de tumeur du sein et qui est en observation.

Ce microcoque, en vieillissant, perd rapidement la faculté de se colorer, soit par la méthode de Gram, soit par les couleurs d'aniline, et détermine expérimentalement chez les animaux une inflammation épithéliale intense suivie de la formation d'adénomes.

On observe dans les cellules épithéliales envahies une phagocytose intense. L'étude des coupes histologiques chez l'homme démontre que le cancer débute par un processus inflammatoire analogue. Les cellules épithéliales paraissent se multiplier pour détruire par phagocytose les éléments infectieux qui bientôt y prennent l'aspect de granulations indifférentes et deviennent incapables, soit de prendre les couleurs d'aniline, soit de se reproduire sur les milieux de culture.

Nous allons revenir sur quelques-unes de ces particularités. Nous insisterons d'abord sur ce fait, que le micrococcus néoformans ne part sur le milieu qui lui convient qu'au bout de dix-huit à vingt-quatre heures au plus tôt, parfois au bout de trois, quatre, cinq et même de six jours.

Cette particularité m'a frappé dès mes premières cultures: le bouillon des tubesensemencés demeurait limpide pendant vingt-qua-

tre, trente-six ou quarante-huit heures avant de commencer à se troubler. Tout à coup, en deux ou trois heures, la culture apparaissait, comme s'il s'était développé dans le milieu liquide un microbe primitivement enfoui au centre des fragments ensemencés, et qui ne pouvait commencer à se multiplier qu'au moment où le bouillon nutritif était arrivé à pénétrer jusqu' à lui. Un tube qui se trouble avant les dix-huit heures est presque *a priori* un tube infecté de staphylocoques ou de bactéries saprophytes.

J'avais déjà décrit, en 1887 et 1888 (1), la présence habituelle dans le suc des tumeurs d'un microbe arrondi, facile à différencier avec un peu d'habitude des granulations graisseuses et protéiques, et le plus souvent groupé en diplocoques ou en triades. Parfois j'avais remarqué de courtes chaînettes.

Les essais de culture faits à cette époque étaient demeurés infructueux. J'avais cependant conservé dans des tubes stérilisés contenant de la gélatine-peptone ou de l'agar-agar, et en empêchant leur dessiccation, des fragments assez volumineux de cancer du sein, et il m'était arrivé, en examinant le suc de ces fragments de tumeurs, au bout de deux ou trois mois, de retrouver mes sphérules mobiles. Les éléments cellulaires étaient alors réduits à des détritrus informes. Cette persistance d'éléments sphériques mobiles au bout de deux ou trois mois, sur des fragments de tumeurs isolés de l'organisme, me paraissait un argument sérieux en faveur de la nature parasitaire de ces éléments.

Il m'avait été impossible de déceler sur ces préparations, parmi les éléments qui me paraissaient être des parasites, des formes bacillaires quelconques.

Au moment où j'ai obtenu sur un bouillon spécial ma première culture positive du micrococcus néoformans, je possédais en réserve une dizaine de tubes de gélose contenant depuis un mois, deux mois et six mois, des fragments de tumeurs de sein demeurés stériles. Ces fragments furent transplantés dans le même bouillon, et donnèrent des cultures positives en moins de douze heures. L'un d'eux, qui datait de six mois, troubla le tube de bouillon au bout de six heures. C'était une preuve nouvelle que les sphérules mobiles obtenues en 1888 étaient bien des éléments parasitaires susceptibles de continuer à vivre sur les fragments de tumeurs détachés de l'organisme et conservés aseptiques, à l'abri de la dessiccation. J'ensemenciai de nouveaux fragments de tumeurs fraîches et de ganglions cancéreux: les cultures positives parurent au plus tôt après 36 à 48 heures d'ensemencement.

(1) Pli cacheté déposé à l'Académie des Sciences.

Lesensemencements de suc cancéreux recueillis à la pipette dans des tumeurs ou dans des ganglions néoplasiques donnaient des cultures un peu plus rapides, mais jamais cependant avant la dix-huitième heure. Quatre tubes ne se troublèrent qu'au bout de 24 heures, 1 tube au bout de 36 heures et 2 tubes au bout de 48 heures seulement; ces deux derniers tubes avaient été ensemencés avec du suc cancéreux provenant de la masse de la tumeur primitive, les autres avec le suc de ganglions lymphatiques ou de noyaux secondaires à développement rapide. Il était donc évident que l'apparition de cultures positives six à douze heures après l'ensemencement de plusieurs fragments de tumeurs conservés aseptiques et sans dessiccations, depuis six mois, depuis deux mois et depuis un mois, prouvait que le microbe s'était cultivé dans les *fragments eux-mêmes* et se trouvait prêt à se multiplier rapidement sur un milieu favorable.

Les essais de culture furent multipliés; il y a des semaines où j'ai ensemencé au laboratoire près d'une centaine de tubes de bouillon, avec des fragments et du suc cancéreux provenant de 8 ou 10 tumeurs différentes.

Actuellement les cas différents de tumeurs ensemencées sont au nombre de 100 dont voici la récapitulation:

1.° TUMEURS FERTILES		TUBES FERTILES ENSEMENCÉS AVEC:	
		Pleine tumeur.	Ganglions et noyaux secondaires. Fragments ou suc recueilli à la pipette.
A.—Cancers du sein:			
1901..	15 cas fertiles.		
1902..	9 — —		
1903..	2 — —		
	—		
	26 — —	14 tumeurs.	20 ganglions et 1 noyau secondaire péri-cranien.
	1 cas de Berlin, du Pr Von Bergmann.		
	1 cas de Nice, du Dr Grinda.		
B.—Maladie kystique du sein:			
1901..	2 cas fertiles.		
1902..	1 — —		
	—		
	3 — —		3 ganglions.
C.—Petit adénome traumatique du sein du volume d'une noi- sette (coup par balle de ten- nis):			

TUMEURS FERTILES

TUBES FERTILES ENSEMENCÉS AVEC:

Pleine tumeur.

Ganglions et NOYAUX secondaires.
Fragments ou suc recueilli
à la pipette.

1902.. 1 cas fertile.

1 tumeur.

D. — Écoulement spontané du
mamelon, sans tumeur appréciable:

1 cas. 2 examens. Mars 1901.

— — et Nov. 1901.

1901.. 2 cas fertiles.

E.—Cancer de l'estomac:

1901.. 2 cas fertiles.

1902.. 4 — —

1903.. 1 — —

—
7 — —

2 tumeurs.

6 ganglions et noyaux
secondaires de l'épiploon.

1 cas de Moscou, du Dr Medlinski.

F.—Adénome de l'intestin (12
ans):

1902.. 1 cas fertile.

1 noyau pé-
riphérique.

G.—Kystes végétants de l'ovaire:

1901.. 1 cas fertile.

1902.. 3 — —

—
4

3 tumeurs.

2 noyaux épiploïques.

H.—Kyste végétant de l'ovaire
et cancer du rectum si-
multanés:

1902.. 1 cas fertile.

1 tumeur 1 noyau secondaire péritonéal.
végétante.

I.—Cancer de l'utérus:

1901.. 1 cas fertile.

1902.. 1 — —

—
2 — —1 noyau pé- 1 noyau secondaire péritonéal.
riphérique.J.—Epithélioma tubulé de la
jambe:

1903.. 1 cas fertile.

1 ganglion inguinal.

K.—Goitre parenchymateux:

1901.. 1 cas fertile.

1 tumeur.

TUMEURS FERTILES

TUBES FERTILES ENSEMENCES AVEC:

Pleine tumeur.

Ganglions et noyaux secondaires.
Fragments ou suc recueilli
à la pipette.L.—Tumeur péri-cranienne se-
condaire à un sarcome du tes-
ticule:

1902.. 1 cas fertile. 1 tumeur.

M.—Sarcome du maxillaire su-
périeur:

1902.. 1 cas fertile. 1 tumeur.

N.—Sarcome de l'amygdale:

1902.. 1 cas fertile.

1 ganglion carotidien.

O.—Lymphadénome du cou:

1902.. 1 cas fertile.

1 ganglion carotidien.

P.—Myxosarcome du poumon:

1902.. 1 cas fertile. 1 tumeur.

Q.—Sarcome musculaire de
l'avant-bras et du bras (en-
fant):

1902.. 1 cas fertile. 1 tumeur.

1 noyau secondaire de
l'aisselle.R.—Sarcome du triceps brachial
récidivé:

1903.. 1 cas fertile. 1 tumeur.

S.—Sarcome sous-cutané de la
cuisse:

1902.. 1 cas fertile. 1 tumeur.

1 ganglion secondaire.

Nice (Dr Grinda).

T.—Lipome du cordon spermati-
que à marche rapide:

1901.. 1 cas fertile. 1 tumeur.

U.—Sarcome du testicule ré-
cidivé:

1901.. 1 cas fertile. 1 tumeur.

Quatre de ces cultures ont été faites : à Berlin, une tumeur du sein, opérée par le Pr Von Bergmann; à Moscou, une tumeur de l'estomac opérée par les Drs Doyen et Modlinki, et à Nice, un cancer du sein et un sarcome de la cuisse, opérés par les Drs Doyen et Grinda.

2° *Tumeurs infertiles*.—Parmi les tumeurs qui n'ont pas donné de culture, nous signalerons 15 tumeurs du sein, pour la plupart ense-

mencées tardivement; nous avons vérifié, en analysant ces cas, qu'au bout de deux ou trois heures, déjà les cultures sont très difficiles à obtenir, 1 lipome sous-cutané de l'épaule, 1 gros kyste ovarique multiloculaire, 1 cas de fibrome utérin, 2 cas de noyaux cancéreux secondaires du foie, aspirés à la pipette, deux gros sarcomes, l'un musculaire, qui n'a pas récidivé, l'autre abdominal, chez une enfant de 10 ans, non opéré, enfin 1 sarcome massif de l'ovaire et plusieurs cas d'épithéliomas.

3° *Tumeurs ayant donné des cultures impures.*—Les tumeurs qui ont donné des cultures impures ou des bactéries quelconques étaient presque sans exception des tumeurs ulcérées: épithéliomas cutanés, épithéliomas du vagin, cancers de la langue, de l'amygdale, de la lèvre, de l'estomac, de l'intestin, du rectum, de la prostate:

Nous avons obtenu en résumé:

En 1901, sur 41 tumeurs ayant servi à ensemençer 845 tubes, 57 cultures pures du *micrococcus neoformans*.

En 1902, sur 52 tumeurs ayant servi à ensemençer 234 tubes, 64 cultures pures du *micrococcus neoformans*.

En 1903, sur 7 tumeurs ayant servi à ensemençer 20 tubes, 5 cultures pures du *micrococcus neoformans*.

Sur ces 100 tumeurs nous relevons, comme tumeurs fertiles, ayant donné des cultures pures:

1° *Tumeurs épithéliales:*

- 26 cancers du sein;
- 8 maladies kystiques du sein;
- 1 adénome traumatique du sein;
- 1 goitre parenchymateux;
- 7 cancers de l'estomac;
- 1 adénome de l'intestin;
- 1 épithélioma cutané de la jambe;
- 5 kystes végétants de l'ovaire, dont 1 compliqué de cancer du rectum;
- 2 cancers de l'utérus;

TOTAL..... 47

2° *Sarcomes:*

- 1 tumeur péricrânienne secondaire;
- 1 sarcome du maxillaire supérieur;
- 1 sarcome de l'amygdale;
- 1 lymphadénome du cou;

- 1 myxosarcome du poumon;
- 2 sarcomes musculaires du bras à marche rapide;
- 1 sarcome sous-cutané de la cuisse;
- 1 lipome à marche rapide du cordon spermatique;
- 1 récidive du sarcome du testicule;

TOTAL..... 10

Soit 47 cas de tumeurs épithéliales et 10 cas de tumeurs sarcomateuses, en tout 57 cas différents de néoplasmes de types variés, ayant donné 126 cultures pures, dont 32 provenant de la masse des tumeurs primitives et 94 provenant soit de ganglions éloignés, soit de noyaux secondaires péritonéaux, épiploïques, péri-craniens ou autres. Nous devons ajouter les deux ensemencements positifs de liquide séro-sanguinolent provenant d'un écoulement spontané du mamelon, qui seront signalés plus loin, et deux autres ensemencements positifs du liquide provenant d'un cas de maladie kystique expérimentale du sein, obtenue après inoculation du micrococcus néoformans chez une espèce animale très voisine de l'homme. Nous constaterons donc en résumé:

1° Que les tumeurs les plus malignes sont celles qui ont donné le plus de cultures positives:

2° Que la masse de tumeurs a donné beaucoup moins de cultures positives que les fragments prélevés dans la zone d'envahissement et plus particulièrement aux dépens des ganglions hypertrophiés les plus éloignés du foyer d'infection primitif.

3° Certains tubes, qui se troublent légèrement sans que les microcoques visibles sur les lamelles soient transplantables sur d'autres milieux, sont le siège d'un commencement de culture, qui s'arrête bientôt par suite du peu de vitalité des éléments contenus dans les fragments ensemencés.

4° Si l'on examine avec soin sur les lamelles le sédiment des tubes dont le bouillon reste clair, on y trouve sans exception des cocci et des diplocoques, susceptibles d'être mis en évidence soit par une simple coloration, soit, pour ceux qui supportent l'action de l'iode, par la méthode de Gram.

La présence du micrococcus néoformans à l'état virulent dans le lipome du cordon spermatique que nous avons signalé plus haut a donné une importance toute particulière à une de nos expériences de l'été dernier. Nous avons obtenu en effet, chez une chienne, morte accidentellement le 9 juillet 1902, deux mois et demi après l'inoculation au voisinage des mamelles d'une culture provenant de deux cas de tumeurs du sein, deux lipomes encapsulés d'un certain volume. Nous avons sui-

vi le développement de ces tumeurs, espérant qu'il s'agissait d'épithéliomes. L'observation récente prouve que notre microbe peut également produire des lipomes.

Toutes les tumeurs, d'origine si diverse, contiennent un seul et même microbe, celui que nous avons décrit plus haut: c'est le microbe des néoplasmes. Je l'ai nommé *micrococcus néoformans*.

Ce microbe, comme nous l'avons vu, provoque la multiplication des cellules normales avec lesquelles il se trouve en contact. Ces cellules paraissent se multiplier par une sorte d'inflammation, mais sans que les globules blancs présentent les phénomènes habituels de phagocytose. Ces phénomènes se produisent exclusivement au sein des cellules épithéliales ou sarcomateuses en voie de prolifération. On constate dans les ganglions déjà tuméfiés, mais non encore envahis d'une manière appréciable, des cellules remplies de microcoques très difficiles à colorer et dont un tout petit nombre a conservé à la décoloration une teinte violette.

La prolifération cellulaire est d'autant plus active que le microbe est plus virulent: les tubes glandulaires du sein se gonflent de cellules ou deviennent kystiques, puis se rompent, laissant échapper à la fois dans le tissu conjonctif des microbes libres et des cellules protectrices en voie de phagocytose. Souvent, c'est le cas de beaucoup de lipomes, la tumeur primitive est arrêtée dans son développement. Combien de cancers du sein s'atrophient et deviennent stationnaires tandis que se propage au loin l'infection ganglionnaire.

Ces tumeurs *stationnaires* sont des tumeurs *mortes* et *infertiles*. Souvent elles s'ulcèrent et se *sphacèlent*. La bénignité ou la malignité d'une tumeur dépend de la réaction réciproque des cellules protectrices qui la composent et du microbe pathogène. N'y a-t-il pas des myxomes bénins et des myxomes malins, des lipomes à marche envahissante, des kystes végétants de l'ovaire qui ne récidivent pas et d'autres, identiques histologiquement, qui se comportent comme des cancers? Toute tumeur bénigne est ainsi le siège d'un foyer de microbisme latent et peut, à un moment déterminé, se transformer en tumeur maligne.

Nous avons retrouvé le *micrococcus néoformans* dans le suc d'une tumeur de la mamelle chez la chienne et dans le suc de plusieurs tumeurs de l'homme: sarcomes, maladies kystiques du sein, tumeurs épithéliales à transformation scléreuse et à marche lente, et qui n'avaient pas donné de cultures.

Les cas sans exception qui ont donné, pour presque tous les tubesensemencés, des cultures positives, ont récidivé très rapidement. Les

points récidivés, tumeurs secondaires et ganglions, ont donné les mêmes cultures que la tumeur primitive. Dans les cas de tumeurs très malignes, il est rare, si l'on possède un milieu de culture approprié, qu'on n'obtienne pas des cultures positives au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures.

Certaines tumeurs peuvent s'arrêter définitivement dans leur développement. C'est ainsi que certains cancers subissent la transformation fibreuse. Ces tumeurs, devenues stationnaires, vivent aux dépens de notre organisme comme des parasites assez peu exigeants, tels certains cas de lipomes multiples et de fibromes bénins.

Les tumeurs ne sont donc qu'une modalité de l'inflammation. Le micrococcus néoformans provoque autour de lui un processus inflammatoire spécial qui crée le lipome dans le tissu cellulo-adipeux, dans l'ovaire le kyste végétant soit bénin, soit malin, dans le sein, l'adénome simple ou kystique et le cancer, probablement, dans l'utérus, le fibromyome, etc.

Toute tumeur bénigne peut se transformer en tumeur maligne: telle l'évolution des myxomes et des chondromes malins, la transformation en sarcomes des lipomes ou des fibromyomes, ou même la production, si fréquente à la *surface ou sur le pédicule* des polypes utérins, d'un épithélioma de la muqueuse.

Tous ces faits sont d'ordre identique, il n'y a pas *hétéroplasie*, mais seulement *néoplasie*, c'est-à-dire végétation des cellules normales de l'organisme. Ces cellules, lorsqu'elles sont bien différenciées, par exemple les épithéliums cutanés ou glandulaires, reproduisent, sous l'influence de l'action irritante du micrococcus néoformans, qui excite leur prolifération comme le spermatozoïde excite la multiplication des cellules de l'embryon, des tissus analogues aux tissus normaux dont elles dérivent. Il est probable que les kystes sébacés, les papillomes envahissants, ont pour cause efficiente un microbe analogue sinon identique.

Il ne s'agit donc pas moins que de reconstituer et d'édifier sur des bases nouvelles l'anatomie et la physiologie pathologiques de l'ensemble des tumeurs bénignes et des tumeurs malignes, qui viennent se grouper logiquement dans le cadre immense et si varié de l'inflammation, à la suite de la tuberculose et de l'actinomycose.

Caractère du micrococcus neoformans.—Nous avons vu que le micrococcus néoformans, que l'on aitensemencé dans les tubes de bouillon des fragments de tumeurs et des ganglions infectés, ou bien du suc cancéreux provenant de la masse néoplasique et des ganglions et

recueilli avec la pipette, ne se développe pas avant *dix-huit ou vingt-quatre heures*.

Le suc cancéreux obtenu à la pipette, et mêlé par agitation avec le bouillon, n'a jamais donné de culture *avant dix-huit heures*.

Il paraît donc évident que le micrococcus néoformans se trouve, dans l'intérieur des tissus néoplasiques, dans un état particulier qui ne lui permet pas de se multiplier avant de s'être modifié par un séjour de plus de douze heures dans le bouillon de culture qui lui est favorable. Cette opinion est corroborée par les faits suivants:

A deux reprises différentes, le 21 Mars et le 5 Novembre 1901, j'ai obtenu des cultures de micrococcus néoformans d'un écoulement spontané du mamelon survenu chez une femme n'ayant pas de tumeur et actuellement en observation.

Le liquide, recueilli aseptiquement du mamelon, s'est développé dans le bouillon, la première fois au bout de douze heures et la deuxième au bout de dix-huit heures seulement.

Une autre observation, plus intéressante peut-être, est celle qui se rapporte à la pièce expérimentale représentée fig. 24 à 27. Une première ponction exploratrice, faite au bout de trois mois, avait donné une très petite quantité d'un liquide lactescent qui s'est développé sur le bouillon au bout de vingt-quatre heures, en donnant une culture pure du micrococcus néoformans qui, d'ailleurs, avait été inoculé dans la mamelle trois mois auparavant. Trois mois plus tard, c'est à dire six mois après l'inoculation, la tumeur fut enlevée partiellement pour l'examen histologique. Elle était, à ce moment, de la grosseur d'une noix. Le liquide de la glande mammaire fut recueilli, sur la surface de section, dans une pipette stérilisée, etensemencé.

Le bouillon ne commença à se troubler qu'au bout de vingt-quatre heures. Le micrococcus néoformans s'était donc modifié, par son séjour dans les tissus, de manière à ne pas pouvoir se développer dans le bouillon d'où il avait été inoculé, sans subir une certaine transformation.

L'examen, de six heures en six heures, d'un certain nombre de tubes de bouillonensemencé, dénote également certaines particularités et confirme cette hypothèse, que le micrococcus néoformans se trouve, pour ainsi dire, au sein des tumeurs, dans un état de vie latente, et qu'il lui faut subir une certaine transformation pour se développer sur les tubes de bouillon.

Prenons cinq ou six tubesensemencés avec des ganglions cancéreux à évolution rapide; il est habituel que quatre ou cinq de ces tubes donnent des cultures positives. Supposons que nous ayons examiné de

six heures en six heures un tube qui se troublera au bout de trente-six heures: les premiers examens sur lamelle ne donnent rien. Au bout de dix huit à vingt-heures, dès que le fragment néoplasique a macéré, le sédiment laisse voir un certain nombre de microcoques isolés et des diplocoques, dont un très petit nombre, trois ou quatre sur toute une lamelle, restent colorés par la méthode de Gram.

Les autres microcoques ne se laissent colorer que par le violet aqueux ou phéniqué et sont décolorés instantanément par l'alcool même dilué.

Au bout de douze à quinze heures, le nombre de sphérules qui prennent le Gram augmente sensiblement, et tout à coup, le bouillon se trouble en deux ou trois heures.

A ce moment, la culture est fertile, et peut se transplanter sur d'autres milieux.

Il en est de même des tubes ensemencés avec du suc cancéreux recueilli avec la pipette. Le sédiment contient des microcoques non colorables par le Gram et de rares sphérules qui conservent le violet après l'action de l'iode.

Au bout de douze à quinze heures, l'examen sur lamelle donne un plus grand nombre de microcoques colorables par le Gram, et, tout à coup, en trois ou quatre heures, le tube est complètement troublé.

Dans certains autres cas, les microcoques commencent à se multiplier dans une certaine mesure, et la culture meurt avant d'avoir pris une virulence suffisante pour pouvoir être transplantée sur d'autres milieux avec ses caractères habituels.

Nous noterons également que deux tumeurs de la chienne et une tumeur de la souris, qui ont été ensemencées trop tardivement et n'ont pas donné de culture, ont laissé constater dans le sédiment des tubes de bouillon stériles les mêmes microcoques non colorables par le Gram, que les tumeurs stériles de l'homme.

Présence du micrococcus néoformans sur les coupes de tissus néoplasiques.—Les particularités que nous avons signalées à propos des cultures du micrococcus neoformans nous ont porté à rechercher cet organisme sur les coupes des tumeurs, après de simples colorations par l'hématéine, par la safranine ou par la fuchsine. L'examen de la zone d'envahissement des tumeurs permet de reconnaître, sur les coupes très fines, des diplocoques en grains inégaux et de courtes chaînettes, qui paraissent être des éléments parasitaires. L'examen du suc cancéreux, fixé à l'état frais, en couche très mince, par l'alcool absolu, et coloré par le violet simple ou par la méthode de Gram, permet de mettre en évidence des cocci isolés et des diplocoques

composés de sphérules inégales. Les diplocoques et les coccus qui se colorent par la méthode de Gram sont très rares, il y a des lamelles où l'on ne peut en découvrir que deux ou trois. La recherche de ces éléments doit être faite avec un objectif apochromatique de 1 m. 5 de foyer et l'oculaire compensateur 4 ou 6. Nous avons vu que l'on retrouve les mêmes éléments dans le sédiment des tubes de bouillon où l'on a ensemencé des fragments de tumeurs et de ganglions cancéreux ou bien du suc cancéreux recueilli à la pipette et qui n'ont pas cultivé. Les microcoques sont plus faciles à mettre en évidence dans le sédiment des tubes de bouillon que sur les lamelles de suc cancéreux frais, parce qu'ils s'y sont déposés petit à petit et se trouvent réunis sous un petit volume.

Cette constatation faite à maintes reprises de coccus, et de diplocoques colorables soit par le violet simple. soit par la méthode de Gram, dans le suc cancéreux frais et dans le sédiment des tubes ensemencés, nous fit espérer la découverte d'un procédé de coloration capable de mettre en évidence le micrococcus néoformans sur les coupes. Nous avons choisi de préférence des petits noyaux cancéreux secondaires de l'épiploon à marche rapide, et dont les nodules cancéreux voisins avaient donné en 18 à 24 heures des cultures positives, très virulentes.

Les coupes, de 1/300^e de millimètre d'épaisseur, furent soumises à divers bains colorants: il était très difficile de chasser assez complètement, après l'action de l'iode, le violet phéniqué, pour ne plus avoir sur les coupes aucun élément coloré qui fût autre chose qu'un microbe.

M. Herteloup, mon chef de laboratoire, après de nombreux essais infructueux, réussit à préparer un carmin absolument dépourvu de microbes, et dont l'action sur les tissus empêche le violet de se fixer, après l'action de l'iode, sur les granulations cellulaires.

Les pièces en expérience avaient été fixées et durcies dans des liquides filtrés, et montées dans une solution de paraffine préparée spécialement pour empêcher la pénétration de microbes par endosmose dans les tissus.

Nous sommes arrivés ainsi à mettre en évidence, dans toutes les tumeurs à marche rapide, le micrococcus néoformans.

Les pièces les plus intéressantes à étudier sont, comme nous l'avons signalé plus haut, les très petits noyaux cancéreux épiploïques à développement rapide. La figure 6 montre un diplocoque très net dans une cellule, près du noyau et, à côté, un autre diplocoque mal coloré, en voie de destruction. Les figures 7, 8 et 9, qui représen-

tent un autre point de la même coupe à divers grossissements, font constater la présence dans une trabécule conjonctive entre deux lacunes graisseuses, d'un diplocoque très net, et qui est représenté en grossissement de 3.000 diamètres sur la figure 7, avec ses deux sphérules de dimensions très inégales. Les clichés 8 et 9 ont été faits pour démontrer la situation exacte de ce diplocoque, qui accompagne une cellule cancéreuse en train de dissocier une trabécule conjonctive.

Chacune de ces coupes contient quinze ou vingt diplocoques faciles à repérer lorsqu'on a quelque habitude de cette recherche délicate, et, si l'on n'en trouve pas davantage, c'est que la grande majorité des sphérules du micrococcus néoformans, comme nous l'avons démontré par l'étude du suc cancéreux et du sédiment des tubes de culture infertiles, ne se colorent pas par la méthode de Gram. Mais nous ferons observer qu'il existe des tissus tuberculeux dont personne ne conteste la nature et où les bacilles de Koch sont beaucoup plus rares que le micrococcus néoformans dans nos coupes de tumeurs malignes.

Étude expérimentale du micrococcus néoformans.

1.^o Quelle est la valeur de la présence habituelle du micrococcus neoformans dans les tumeurs?

2.^o Quel rôle respectif jouent les cellules normales d'une part, et le microbe, d'autre part, dans la formation des tumeurs?

On nous objectera que seules les inoculations positives aux animaux peuvent donner quelque vraisemblance à la découverte du microbe du cancer.

Nous répondrons que, malgré l'analogie apparente de certains cancers des animaux avec le cancer de l'homme, il n'est pas démontré que cette maladie soit inoculable de l'homme aux animaux et réciproquement. J'ai observé en 1887 et 1888 que les fragments de tumeurs malignes de l'homme, introduits dans le péritoine des cobayes et des lapins, se résorbent sans les incommoder. J'ai introduit cette année, dans le canal médullaire des deux fémurs d'un lapin, de gros fragments d'ostéosarcome malin, provenant de l'homme. Il se produisit un gonflement de la cuisse, mais la réparation se fit si bien que six mois après il n'existait plus d'autre trace du traumatisme que la petite cicatrice de trépanation.

Exiger, pour caractériser le microbe du cancer, des inoculations positives aux animaux, nous paraît d'ailleurs une prétention exagérée.

Est-ce qu'on a réussi à donner aux animaux, en leur inoculant le

bacille typhique ou le bacille virgule de Koch, une attaque véritable de fièvre tifoïde ou de choléra asiatique, telles qu'on les observe chez l'homme? L'inoculation à la surface de la peau, chez l'homme, des cultures du staphylocoque doré, n'a jamais déterminé, à notre connaissance, l'évolution d'un furoncle ou d'un anthrax tout à fait typiques. Or, nous nous trouvons bien loin, dans l'étude du cancer, des conditions relativement simples de l'expérimentation sur la valeur pathogène des microbes du charbon bactérien, de l'érysipèle, du furoncle, de l'ostéomyélite, du rouget du porc, du choléra des poules, etc., qui déterminent facilement chez les animaux appropriés des lésions caractéristiques et peuvent être expérimentées sur l'espèce animale où ils ont été recueillis.

Le micrococcus néoformans a donc désormais droit de cité en bactériologie au même titre que le bacille d'Eberth et le bacille virgule de Koch, par ce fait qu'il existe avec constance et à l'état de pureté dans toute une série de tumeurs, sinon dans toutes les tumeurs, comme le bacille typhique et le bacille virgule du choléra asiatique existent dans ces maladies.

Mes expériences sur les animaux sont jusqu'ici insuffisantes, car je n'ai jamais cultivé de véritables tumeurs malignes de provenance animale. J'ai cependant observé deux fois mes microbes dans le sédiment de tubes demeurés stériles et où avaient été plongés des fragments de deux cas de tumeurs de la mamelle chez la chienne. C'étaient des tumeurs anciennes, stationnaires, calcifiées, sans adénopathie et convenant peu, comme nous le verrons plus loin, à la recherche du parasite. J'ai fait la même constatation dans le sédiment d'un tube ensemené avec la bouillie d'une tumeur du chat, recueillie par Borrel dans une pipette stérilisée, et qui n'a pas donné de culture. Les tumeurs réellement intéressantes chez les animaux sont celles qui s'accroissent rapidement et qui s'accompagnent d'infection ganglionnaire à distance. Il est évident que mon plus grand désir est de cultiver de ces sortes de tumeurs, pour pouvoir tenter l'inoculation du microbe, à l'état de culture pure, sur la même espèce animale.

La production expérimentale, chez une chienne, de deux lipomes encapsulés, à la suite de l'inoculation sous-cutanée de cultures provenant de deux cas de tumeur du sein chez la femme d'une part, la constatation, d'autre part, dans le suc non fertile de deux tumeurs de la chienne et d'une tumeur du chat, d'un microcoque analogue au micrococcus neoformans de l'homme, permettent de supposer que les tumeurs cancéreuses des animaux sont causées par le même microbe.

Mais on a fait fausse route jusqu'ici en cherchant à inoculer aux

animaux des fragments de cancers ou de sarcomes et particulièrement les parties centrales de ces tumeurs. En effet le microbe pathogène paraît se trouver, au centre des tumeurs, dans un état de dégénérescence qui ne permet d'obtenir que très exceptionnellement des cultures positives. Le microbe a été détruit par les cellules de la tumeur et il a perdu, sinon l'aspect qu'il possède dans le suc cancéreux frais, tout au moins la double faculté de se colorer au violet phéniqué et de se développer sur le milieu qui lui convient le mieux.

Ensemencez, par exemple, sur un milieu approprié et dans dix tubes différents, dix fragments d'une tumeur volumineuse du sein; cultivez dans cinq autres tubes du suc cancéreux aspiré en pleine tumeur dans des pipettes stérilisées; cultivez enfin soit des fragments, soit le suc, aspiré à la pipette, des ganglions axillaires; puis, dans cinq autres tubes, les ganglions sus-claviculaires du même côté et même, s'il en existe, les ganglions sus-claviculaires de l'autre côté: ce sont ces derniers, c'est-à-dire les plus éloignés de la tumeur primitive, qui donneront la plus forte proportion de cultures positives.

Cultivez, au contraire, un squirrhe atrophique du sein sans adénopathie axillaire, comme il m'est arrivé récemment, et tous les tubes resteront stériles, mais le microbe pourra être reconnu, après coloration, sur les lamelles où l'on aura étendu et séché le sédiment de ces tubes. Ces insuccès de certaines tentatives de culture m'ont beaucoup préoccupé il y a six ou huit mois. Je me suis aperçu, en multipliant les ensemencements, que j'avais eu tort au début de cultiver presque exclusivement la masse des tumeurs et les gros ganglions, tandis que c'étaient au contraire les petits ganglions déjà engorgés, mais les plus éloignés de la tumeur, ceux d'aspect rougeâtre et inflammatoire, qui donnaient les cultures les plus rapides et les plus nombreuses.

Le micrococcus néoformans paraît pénétrer dans les tissus à l'état où il se trouve dans les cultures jeunes. C'est ainsi que je l'ai observé dans l'écoulement séreux du mamelon. Que le micrococcus néoformans pénètre dans un canal glandulaire ou dans les tissus normaux, dans le tissu adipeux, par exemple, il provoque immédiatement autour de lui, à condition toutefois pour les glandes, telles que le sein et le testicule, qu'il y ait rétention du germe infectieux, une inflammation épithéliale intense. La mamelle du cobaye s'infiltré en huit jours de cellules lymphatiques et épithélioïdes et le testicule devient dans la même période le siège d'une tuméfaction douloureuse. On observe, sur les coupes des tubes séminifères envahis, des quantités de microbes inclus dans les cellules épithéliales, sous forme de grains de grosseurs très variable et dont un grand nombre commencent à ne plus prendre le

violet phéniqué, par suite de leur destruction dans ces phagocytes spéciaux. Je n'ai pas obtenu jusqu'ici chez le cobaye de tumeur à marche envahissante.

Mais l'analogie extrême des cellules épithéliales du testicule de cobaye en expérience avec les cellules parasites des ganglions éloignés, chez l'homme, où l'infection cancéreuse ne se traduit encore que par une tuméfaction inflammatoire intense, me permet de supposer que le processus observé dans le testicule de cobaye est bien le même que le processus du début de l'épithélioma glandulaire dans l'espèce humaine.

La figure 10 montre la phagocytose du micrococcus néoformans dans les cellules épithéliales du testicule du cobaye, 10 jours après l'injection d'une culture pure.

Les figures 11 et 12 montrent comparativement les lésions inflammatoires produites dans la mamelle du cobaye femelle par l'injection de culture pure du micrococcus néoformans et le processus d'envahissement cancéreux des trabécules graisseuses de l'épiploon chez l'homme. On voit, dans la mamelle du cobaye, des amas de cellules épithéloïdes disséminées au milieu d'amas irréguliers de leucocytes.

Dans l'épiploon de l'homme, l'envahissement des trabécules conjonctives par les cellules cancéreuses est précédé par une accumulation de leucocytes. Nous possédons un grand nombre de coupes analogues et il nous a paru évident que le tissu graisseux et notamment l'épiploon, qui est sillonné de nombreux lymphatiques, est, de tous les tissus de l'économie, celui où l'on peut surprendre le plus clairement l'évolution et l'extension des néoplasmes malins.

La figure 13 est la coupe d'un nodule hépatique provenant du foie d'un cobaye femelle qui succomba spontanément deux mois après l'injection dans les mamelles d'une culture pure du micrococcus néoformans. C'est un adénome cylindrique où l'on ne retrouve pas trace de la structure du foie.

Nous avons également perdu un lapin de sténose pylorique à la suite d'une injection de micrococcus neoformans, par la voie lombaire, dans la région sous-hépatique, au niveau de l'extrémité supérieure du rein droit. Ce lapin est mort au bout de huit jours.

Macroscopiquement le pylore présentait l'aspect du squirrhe classique ou mieux peut-être, de cette forme de néoplasme à laquelle on a donné le nom de linitis plastique, et qui n'est autre qu'un cancer du pylore avec lésions peu marquées de la muqueuse, compliquées d'œdème dur hypertrophique de la sous-muqueuse et de la musculuse.

Ce pylore sténosé était adhérent à un foyer inflammatoire en voie de régression et dû à l'injection de la culture du micrococcus néoformans; mais ces résultats ne nous semblaient pas assez caractéristiques lorsque mourut spontanément, après 6 mois d'inoculation, le 30 Août 1902, la souris n° 13. Cette souris avait reçu le 27 Février 1902, sous la peau de la région dorsale, une culture pure de micrococcus néoformans, provenant d'un ganglion cancéreux du cou.

Il existait une obstruction intestinale causée par une masse néoplasique, développée au niveau de l'angle du côlon transverse. La pièce fut durcie et préparée avec le plus grand soin. Certains points de la préparation montrent de vastes alvéoles cancéreux dissociant les fibres musculaires lisses de l'intestin (fig. 14). Nous avons représenté (fig. 15 et 16) deux tumeurs très analogues, provenant du pancréas et de l'épiploon de l'homme. En d'autres points (fig. 17 et 18) on observe des lésions analogues à l'épithélioma cylindrique chez l'homme. A quelque distance se trouve un point (fig. 19) qui ressemble surtout à un alvéole d'épithélioma colloïde du corps thyroïde. Plus loin (figure 20) ce sont de grosses cellules disséminées dans le tissu conjonctif, comme l'on l'observe chez l'homme dans la zone d'envahissement des tumeurs analogues. D'autres endroits (fig. 21) ressemblent à une coupe de kyste végétant de l'ovaire. Mais le fait le plus remarquable est que l'on distingue (fig. 21) au centre de groupements épithéliaux qui semblent avoir été déterminés par leur présence, des embolies microbiennes remplissant des capillaires dilatées. Ces embolies microbiennes se voient mieux, à un plus fort grossissement, sur les fig. 22 et 23. Or l'injection de la culture de micrococcus néoformans remontait à six mois. La persistance d'embolies microbiennes de cette importance aussi longtemps après l'inoculation, en plein milieu des néoformations épithéliales, la juxtaposition de divers types de néoplasmes, analogues ici au cancer alvéolaire de l'estomac, là au cancer cylindrique de l'intestin, là encore à l'épithélium colloïde du corps thyroïde, et plus loin au kyste végétant de l'ovaire, sont des particularités dont on ne peut nier l'importance.

Parmi nos animaux en expérience nous avons observé sur une guenon, trois mois après l'injection dans la mamelle d'une culture pure de micrococcus néoformans, l'apparition d'une tumeur du volume d'une noisette. Cette tumeur fut ponctionnée; le liquide obtenu était lactescent et donna, ce qui ne pouvait beaucoup nous étonner, une culture pure du micrococcus néoformans.

La petite tumeur se referma et grossit lentement: je l'ai extirpée en presque totalité au bout de six mois. Le liquide lactescent qui

suintait à la pression des conduits galactophores ouverts au fond de la plaie fut recueilli dans des pipettes stérilisées et ensemencé. Ce liquide donna naissance à une culture pure du micrococcus néoformans. Nous représentons fig. 24, 25, 26 et 27, à divers grossissements, des coupes de cette tumeur expérimentale. On jugera que les lésions présentent une identité absolue avec celles que l'on observe dans la maladie kystique spontanée chez la femme.

Notre dernière pièce expérimentale provient de la souris 3, qui mourut spontanément dix mois et demi après l'injection, sous la peau de la région dorsale, de un demi-centimètre cube d'une culture pure de micrococcus néoformans, provenant d'un sarcome de l'amygdale.

Cette souris a succombé à une obstruction intestinale produite par une masse adénomateuse de volume considérable et qui obstruait le gros intestin. Nous avons reproduit (fig. 28 et 29) les photographies de cette masse adénomateuse, dont certains points présentent une grande analogie avec les tumeurs analogues observées chez l'homme et même avec certains cancers de l'intestin, comme en témoigne la fig. 30, qui représente un cancer du rectum chez l'homme. Plusieurs autres points, voisins et éloignés de cet adénome, ont été prélevés sur l'intestin de cette souris et examinés, en prenant soin de bien les orienter. En aucun autre endroit il n'a été possible de découvrir des images analogues. D'autres expériences sont en cours. Il est à désirer notamment qu'il me soit possible de faire des cultures de la variété de tumeur de la souris bien étudiée par Borrel, et qui est susceptible de se greffer d'une souris blanche à l'autre.

Ces recherches sont longues et délicates. J'ai considéré les résultats obtenus jusqu'ici dans mon laboratoire privé comme assez intéressants pour mériter d'être signalés.

Etiologie et pathogénie du cancer en général.—L'étude expérimentale que nous venons de faire du micrococcus néoformans nous permet dès aujourd'hui d'établir une théorie rationnelle du développement du cancer et en général de tous les néoplasmes. Si nous envisageons plus particulièrement le cancer, nous devons reconnaître qu'on donne cliniquement le nom de cancer à des tumeurs d'aspect variable, mais dont le caractère essentiel est l'envahissement progressif des tissus et des ganglions lymphatiques. Comme l'infection à distance dépasse habituellement les limites appréciables à l'œil nu, l'ablation des tumeurs cancéreuses est presque toujours suivie de récurrence. La récurrence peut être locale, si l'opération a laissé des points infectés; elle se fait à distance (récurrence ganglionnaire ou métastase viscérale), si l'infection s'est étendue ou loin, avant l'ablation du foyer primitif.

En effet, le cancer débute, presque sans exception, par un foyer local. Dans des cas très rares, il peut se produire, presque simultanément, deux cancers: cancer de la face et cancer du sein, cancer du sein et cancer de la vessie. Les cas de généralisation, dite d'emblée, sont presque toujours des cas de généralisation d'un petit foyer primitif, qui peut passer inaperçu. En somme, l'évolution du cancer, aussi bien pour le développement des foyers locaux, que des foyers à distance, présente une analogie remarquable avec l'évolution de la tuberculose.

Nature du cancer.—Le cancer est, d'après les expériences relatées ci-dessus, une maladie infectieuse; la reproduction expérimentale de tumeurs par l'injection de certains parasites, particulièrement le micrococcus néoformans, ne laisse aucun doute à ce sujet. L'analogie de certains cancers et des lésions produites par la coccidie oviforme du lapin a fait penser que certaines tumeurs pouvaient avoir une origine analogue. Bien qu'il n'y ait pas encore de certitude sur l'unité ou la multiplicité de l'agent infectieux, il est indiscutable que la genèse des tumeurs est l'expression d'un acte de défense de l'organisme contre l'invasion du germe pathogène. Les cellules du tissu conjonctif, du tissu osseux, ou les épithéliums, suivant que le germe a envahi le tissu conjonctif ou bien un organe épithélial, peau, muqueuses, ou tissu glandulaire, prolifèrent et exercent leur action destructive sur les organismes infectieux. Ici, ce ne sont plus les phagocytes ordinaires de l'inflammation qui entrent en action: les germes du cancer excitent spécialement les cellules des tissus normaux de l'économie. Ce sont ces cellules, qu'elles proviennent du feuillet interne ou du feuillet externe du blastoderme, qui entrent en multiplication, et qui exercent vis-à-vis des germes du cancer le rôle de phagocytes.

On voit sur les pièces expérimentales, dans le testicule du cobaye par exemple, les épithéliums des tubes séminifères bourrés de microbes, dont la plupart sont déformés et perdent la faculté de se colorer aux couleurs d'aniline.

Le processus néoplasique est donc un processus inflammatoire spécial, mais il peut s'accompagner, et le cas est fréquent, d'un processus inflammatoire ordinaire, avec multiplication des leucocytes. L'union de ces deux processus est très évidente sur beaucoup de pièces pathologiques, et sur certaines pièces expérimentales. Il paraît même démontré que l'union d'un processus inflammatoire banal et du processus néoplasique, active considérablement l'évolution de ce dernier.

Cette théorie n'a qu'un inconvénient: c'est de détruire en quelques

lignes tout ce qui a été écrit sur les tumeurs; mais elle est basée actuellement sur un assez grand nombre d'observations pour mériter d'être développée comme elle le comporte. Que le germe irritant se trouve dans le tissu adipeux, il produira le lipome; il y a des lipomes à marche rapide, et j'ai obtenu des cultures positives de mon «micrococcus neoformans», en ensemençant un lipome du cordon testiculaire qui s'était développé tellement vite, qu'on l'avait pris pour une hydrocèle. A la mâchoire, on observera l'ostéo-sarcome: l'infection se fait autour du collet des dents; dans le pharynx nasal, on observera des tumeurs à éléments fasciculés, qui sont intermédiaires à l'épithélioma et au sarcome. Un goitre, chez une jeune femme, vient de nous donner des cultures identiques. Je les ai obtenues aussi d'un lymphadénome pleuro-pulmonaire de plus de 2 Kg., d'un sarcome des muscles de l'avant-bras, chez un enfant, ayant envahi les ganglions de l'aisselle et le muscle grand pectoral. Parmi les tumeurs sarcomateuses, ou ostéo-sarcomateuses, qui n'ont pas donné de cultures, je puis en citer plusieurs, notamment une tumeur primitive des muscles de la cuisse chez une jeune femme: aucune des tumeurs stériles n'a récidivé. Au contraire, les tumeurs dont la plupart des fragments ensemençés m'ont donné des cultures positives, se sont développées rapidement, lorsqu'elles n'ont pas été opérées, ou bien ont récidivé après l'opération.

La transformation des tumeurs bénignes en tumeurs malignes s'explique sans difficulté: dans cette lutte entre les cellules normales de l'économie, qui se multiplient pour les englober, et les germes pathogènes, la victoire peut rester à ces derniers. Un lipome, longtemps bénin et stationnaire, peut, sous l'influence d'une poussée infectieuse nouvelle, provoquée, par exemple, par un traumatisme, devenir une tumeur maligne; un myxome à développement rapide pourra se transformer en sarcome. Fait remarquable, les tumeurs, même malignes, développées aux dépens des cellules qui proviennent du feuillet moyen du blastoderme, ne déterminent pas aussi rapidement et aussi communément que les tumeurs épithéliales l'infection des ganglions lymphatiques. Cette particularité paraît due à la vitalité plus grande des cellules de cette provenance, qui sont, d'ailleurs beaucoup mieux irriguées par le torrent circulatoire que les épithéliums, ces derniers se trouvant isolés, dans les tissus normaux, par le *basement membrane*, qui les sépare du derme ou du chorion muqueux.

La théorie infectieuse du cancer explique également la coïncidence du cancer et du sarcome, du cancer épithélial et des tumeurs provenant du feuillet moyen du blastoderme. L'épithélioma de la muqueuse utérine est fréquent à la surface des fibromes saillants dans la cavité

de cet organe: il n'est pas extraordinaire que le même agent infectieux puisse occasionner le développement du fibro-myome et celui de l'épithélioma.

Il en est de même de certaines tumeurs mixtes, par exemple de ces sarcomes du sein qui peuvent devenir énormes, sans infection ganglionnaire, et où, histologiquement, on observe, au milieu d'une gangue de cellules fusiformes, de nombreux tubes glandulaires néoformés et proliférants. Il est aujourd'hui sans intérêt de discuter pour savoir si ces tumeurs sont des sarcomes purs ou des tumeurs mixtes, qu'on pourrait nommer des sarcomes épithéliomateux: l'agent infectieux peut occasionner, dans ces cas, une réaction spéciale qui dépend peut-être de la réaction personnelle de l'individu vis-à-vis d'un même germe pathogène, et qui est susceptible de produire une multiplication conjonctive prédominante.

Ce que nous avons dit de la généralisation plus lente des tumeurs développées aux dépens des cellules du tissu moyen du blastoderme, s'applique à ces gros sarcomes du sein, dont la bénignité est remarquable, par rapport à la malignité des tumeurs exclusivement épithéliales de la glande mammaire.

Nous arrivons aux tumeurs épithéliales: qu'il s'agisse d'un papillome ou d'un cancroïde de la peau, d'un épithélioma de la lèvre ou de la muqueuse buccale, d'un cancer glandulaire ou intestinal, l'évolution est identique. Nous avons déjà signalé la présence du «microeoccus néoformans» dans l'écoulement du mamelon d'une femme qui n'a pas de tumeur du sein et qui est en observation: qu'un canal galactophore infecté vienne à s'oblitérer, ou qu'une contusion du sein vienne à provoquer une rupture des acini infectés, le cancer se développera. L'adénome, c'est-à-dire la tumeur bénigne du sein, correspond à la période où les acini glandulaires ne se sont pas encore rompus sous la pression déterminée par la multiplication des épithéliums: cette rupture du basement membrane des acini se fait à une période très différente, dans l'évolution des diverses tumeurs.

Le cancer est constitué dès qu'il y a commencement de généralisation, et le public a toujours eu une tendance très logique à dénommer du mot de cancer tout néoplasme, quelle que soit sa variété histologique, dont l'accroissement progressif entraîne fatalement la mort à plus ou moins longue échéance.

Les histologistes ont voulu, faute de mieux, diviser les tumeurs en une longue série de variétés, d'après les tissus. Si l'on arrive au type épithélial, on s'aperçoit bientôt qu'il faut encore subdiviser les épithéliomas suivant chaque espèce d'épithélium infecté, et l'on est obli-

gé de décrire, non seulement l'épithélioma dans ses différentes formes, l'adénome simple et le carcinome, mais bien l'épithélioma de la peau, l'épithélioma de telle ou telle muqueuse, le cancer glandulaire du sein, du foie, du rein, de la prostate. Malgré toutes ces complications, au milieu desquelles les savants les plus compétents se trouvent en désaccord, on rencontre encore des tumeurs, telles que les gliomes du cerveau, les endothéliomes dits primitifs de la pie-mère, certaines tumeurs de la parotide, du pharynx, etc., pour lesquelles on est obligé de créer des chapitres spéciaux. Il existe donc, à côté de l'inflammation banale qui est l'inflammation destructive—qu'il s'agisse de microbes pyogènes, de tuberculose ou d'actinomyose,—une inflammation néoformatrice, qui est le processus de la formation des tumeurs. Il résulte de cette nouvelle théorie que l'extirpation complète du foyer néoplasique primitif, si ce foyer, comme il arrive neuf fois sur dix, est unique, peut être suivie d'une guérison durable.

La clinique ne nous démontre-t-elle pas que l'ablation des épithéliomas des régions accessibles, des petits cancers glandulaires faciles à extirper largement, est très fréquemment suivie d'une guérison complète, bien que l'examen histologique démontre qu'il s'agit d'une tumeur de type malin? Je puis citer notamment un cancer du sein avec adénopathie ganglionnaire étendue, opéré par moi, chez une personne de ma famille encore existante, il y a dix-sept ans; c'est un carcinome du type histologique le plus malin et les ganglions étaient cancéreux. Il n'y a pas eu de récurrence: j'avais eu la chance d'enlever au delà des ganglions envahis. Je pourrais citer d'autres cas analogues, mais celui-ci est le plus caractéristique, au point de vue de la longue durée de la survie. Je dois ajouter que j'ai opéré depuis la même personne d'un volumineux lipome du dos, qui s'est comporté comme une tumeur absolument bénigne, bien que sa croissance ait été très rapide.

Il est donc nécessaire que le public apprenne à ne pas confondre le mot tumeur et le mot cancer; le mot tumeur signifie une saillie anormale d'une des régions quelconques du corps. Qu'il s'agisse d'un abcès, d'un kyste synovial ou glandulaire par rétention, d'une loupe du cuir chevelu, ou d'un carcinome de l'intestin, il y a dans chacun de ces cas «tumeur». Le mot néoplasme est déjà plus précis, puisqu'il élimine tout ce qui a trait à l'inflammation banale; quant au mot cancer, il doit être réservé aux néoplasmes malins dont l'évolution est assez menaçante pour permettre de supposer que la généralisation est imminente.

Traitement.—Il découle de ce qui précède, que nous pouvons espérer un traitement général des néoplasmes. Il est évident que toute

médication qui active la résistance vitale peut agir, dans le cas de néoplasme malin, pour relever l'état général, de même qu'il est de notion vulgaire que les grandes dépressions physiques et morales sont éminemment favorables à l'évolution rapide du cancer. Une mère perd un fils unique: elle tombe dans une période de dépression morale intense et se trouve atteinte de cancer utérin dix à douze mois après; qui sait si le germe infectieux n'aurait pas été éliminé par le revêtement épithélial de la muqueuse, si l'état général avait été meilleur ou bien si l'on avait pu employer à temps une médication appropriée, la médication cacodylique par exemple? Jusqu'à la découverte confirmée d'un sérum anticancéreux, le seul traitement curatif du cancer restera l'ablation large de la tumeur primitive, avant la période de généralisation. Nous avons vu qu'on pouvait obtenir des guérisons durables dans des cas même où l'on avait dû enlever des ganglions infectés; mais il est évident que, dès que la généralisation a commencé, il est impossible au chirurgien le plus expérimenté en matière de cancer, d'être certain que l'infection générale n'a pas dépassé les limites possibles de l'opération. Il faut donc que les médecins et le public se fassent à cette idée, que le diagnostic précis ne sera jamais fait trop tôt, et que, par exemple, dans le cas de probabilité d'un cancer de l'estomac, une laparotomie faite à temps et suivie, s'il n'y a encore qu'un spasme permanent du pylore ou bien un ulcère creux, de gastro-entérostomie, pourra dans bien des cas sauver le malade et prévenir l'évolution ultérieure d'un cancer.

L'opération, d'ailleurs, donne souvent des résultats étonnants, même dans le cas de cancer, et il existe dans la science un certain nombre de guérisons, par l'opération, de cancers du pylore et le l'intestin, et maintenues durant quatre à cinq années. J'ai pour mon compte un opéré de gastro-entérostomie pour cancer, qui vit encore actuellement, et qui a été opéré *il y a dix ans*: le diagnostic n'est pas douteux, et ce malade, qui a conservé un très bon aspect, présente un cancer squirrheux en plaque de la cicatrice et de la paroi abdominale. Mais il est indiscutable que, s'il faut opérer le plus tôt possible, l'évolution de certains cancers à forme squirrheuse et de certaines récurrences lentes peut être aujourd'hui enrayée, dans une proportion remarquable, par l'injection de substances inoffensives et dont l'action thérapeutique se confirme de jour en jour.

Les seules injections qui méritent de nous arrêter sont: 1° Parmi les substances chimiques: les injections de chlorhydrate de quinine et de cacodylate de soude; 2° Parmi les produits émanant d'un microbe,

les injections d'un liquide obtenu par l'atténuation des cultures du micrococcus neoformans.

1° *Chlorhydrate de quinine et cacodylate de soude.*—Le chlorhydrate de quinine s'injecte en solutions stérilisées, à la dose de 10 à 50 centigrammes par jour, et le cacodylate de soude à la dose de 5 à 20 centigrammes. Ces injections n'ont pas donné, pour le traitement des tumeurs malignes en voie d'évolution rapide, les résultats qu'on en avait d'abord espérés, mais elles paraissent favorables pour remonter l'état général après les opérations de cancer et pour retarder, sinon pour empêcher, la récurrence.

2° *Action des toxines du micrococcus neoformans.*—*Sérothérapie anticancéreuse préventive et curative.*—Nous avons remarqué, dès que nous avons été à même de cultiver en grande quantité le micrococcus neoformans, que les toxines produites par le développement de ce microbe dans le bouillon glyciné, déterminent chez les cancéreux, particulièrement au niveau des ganglions néoplasiques, une réaction assez comparable à celle que donne la tuberculine sur les tissus tuberculeux.

Les injections doivent donc être faites avec la plus grande prudence dans les cas de cancer à évolution rapide, avec infection ganglionnaire étendue.

Mes injections ont donné au contraire d'excellents résultats, soit dans des cas de cancer inopérables à marche lente, soit après l'opération, pour retarder ou prévenir la récurrence.

Parmi les cas où la sérothérapie anti-néoplasique a donné de bons résultats, nous citerons d'abord un cancer du sein en cuirasse, absolument inopérable. Les plaques indurées se sont rétrécies, la masse du grand pectoral, qui était envahie, s'est assouplie, et l'amélioration a été constatée par tous ceux qui avaient observé, à l'arrivée de la malade, l'œdème de tout le membre supérieur, aujourd'hui complètement disparu. La plaque cancéreuse, qui se trouvait ulcérée au niveau du mamelon et présentait sur toute son étendue une teinte d'un rouge violacé, est aujourd'hui d'une couleur gris jaunâtre très pâle, et l'on y observe plusieurs petits points de peau saine qui ont l'aspect de greffes dermo-épidermiques en voie d'accroissement. L'ulcération du mamelon s'est cicatrisée sans aucun pansement spécial; les nodules cutanés très nombreux qui entouraient la plaque cancéreuse ont diminué de volume et d'étendue.

Nous avons obtenu par le même traitement la régression d'un épithélioma récidivé et inopérable du sac lacrymal et de la partie médiane du frontal, ainsi que l'amélioration de plusieurs cas de cancers inopérables de l'utérus, de la langue et du plancher de la bouche.

Parmi les malades en observation, nous mentionnerons un opéré de gastro-entérostomie pour cancer, opéré il y a dix ans, et qui était revenu à la clinique avec une induration cancéreuse énorme de la paroi abdominale, compliquée d'une fistule gastrique. Les tissus indurés se sont assouplis et la fistule s'est cicatrisée spontanément, après quelques semaines de traitement, pendant que s'améliorait l'état général.

Mais nous insisterons particulièrement sur la sérothérapie préventive, telle que nous la pratiquons aussitôt après les opérations de cancer, pour éviter ou pour retarder l'évolution de la récurrence. Nous avons en observation plusieurs cas de cancers récidivés, jugés inopérables par d'autres collègues, et qui n'ont plus récidivé, après avoir été opérés et soumis à ces injections préventives. Ces cas se multiplient, mais les observations de cette nature sont longues à recueillir et il faut trop souvent se débattre avec la mauvaise volonté et l'insouciance des malades ou de leur entourage.

Les résultats que nous signalons sont encore bien peu de chose peut-être pour les esprits trop pressés, qui voudraient voir le cancer disparaître aussi facilement qu'une fausse membrane diphtérique après l'injection du sérum si remarquable de Roux et Behring; mais il faut cependant reconnaître que la science a fait, du côté du cancer, un pas énorme, et que l'évolution du cancer, si elle ne peut pas être encore entravée avec certitude, peut être au moins retardée dans presque tous les cas, dans ceux naturellement où les malades sont traités à temps. Il est en effet vraisemblable qu'à la période de généralisation, on ne pourra jamais espérer une guérison complète. En effet, la guérison exigerait, pour être radicale, la reconstitution de viscères essentiels à la vie, tels que le foie et les autres organes qui ont été progressivement envahis et détruits par le processus cancéreux.

N. B. Malgré les instances réitérées du Secrétariat Général, nous n'avons pu obtenir en temps utile les clichés de cette communication.

SEANCE DU 25 AVRIL

«LÉSIONS BLASTOMYCÉTIQUES.»

Rapport de Mr. A. BUSCHKE (Berlin).

Während die Untersuchungen der letzten acht Jahre uns genauere Kenntnisse über die pathogenen Eigenschaften von Hefen und diesen nahestehenden Pilzen gebracht haben, ist der Gedanke, dass diese in der Natur so verbreiteten und eine so grosse Rolle spielenden pflanzlichen Mikroben, in den Organismus eingeführt, krankhaft wirken können, schon älteren Datums. Der Erste, welcher diesem Gedanken experimentell näher trat, war Grohe, welcher wahrscheinlich Gemische von Hefen und Schimmelpilzen Tieren injizierte und beobachtete, dass Tiere nach diesen Injektionen zu Grunde gingen. In klarerer Weise hat Popoff im Jahre 1872 die Frage studiert, indem er Emulsionen der käuflichen Presshefe Tieren einspritzte, Krankheit und Tod danach eintreten sah, in den Organen dieser Tiere tuberkelähnliche Knötchen fand, die zum Teil Hefen enthielten. Während diese Autoren mit unreinem Material arbeiteten, und deswegen ihre Ergebnisse nicht beweiskräftig waren, haben im Jahre 1891 Raum und Neumayer mit Reinkulturen experimentiert; aber trotzdem ihre Versuche anscheinend nicht ganz ergebnislos verliefen, haben diese Autoren die Frage doch im negativen Sinne beantwortet. Der Erste, welcher eine durch Sprosspilze hervorgerufene Krankheit bei Tieren nachwies, war Metschnikoff, welcher im Jahre 1884 bei Daphnien eine Krankheit beobachtete, die in der Weise entstand, dass Sprosspilze vom Darm aus mittelst ihrer spitz zulaufenden Sporen durch die Darmwand in den Körper des Tieres eindringen, wachsen und so das Tier zu Grunde richten. Der nächste Autor, welcher eine bei Pferden in Japan endemische Hautkrankheit beobachtete, die er glaubte auf Hefepilze resp. Oidien zurückführen zu müssen, war Tockishige, Professor an der Veterinär-Schule zu Tokio. Allein seine Mitteilung war in einem so entlegenen Blatte gemacht, dass sie in Vergessenheit geriet, zumal damals der Autor seine Anschauung noch nicht so durch mikrobiologische Versuche bewiesen hatte, wie er es später, im Jahre 1895-96 that; und erst vom Jahre 1894 an begann erst recht die Forschung über pathogene Blastomyceten. Anknüpfend an zwei fast

gleichzeitig und unabhängig von einander gemachte Untersuchungen, deren eine Busse an einem von ihm und mir in der Greifswalder chirurgischen Klinik beobachteten Krankheitsfalle anstellte, deren andere Gilkrist in Baltimore an einer eigenartigen Hautkrankheit zur Anführung gelangte. Es ist dem letzteren Autor sehr hoch anzurechnen, dass er zu jener Zeit bei histologischer Untersuchung eines Hautstückchens die im Gewebe vorhandenen Mikro-Parasiten als Hefen deutete.

Allein trotzdem kann seine Beobachtung nicht als völlig beweiskräftig angesehen werden, weil Kulturen und Tierversuche, wie dieser um die ganze Frage verdiente Autor sie in den späteren Fällen mit Erfolg angestellt hat, damals nicht gemacht wurden, und deswegen der Beweis für die Hefennatur der fraglichen Parasiten nicht geliefert war, ja gerade nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse es zweifelhaft erscheint, ob es sich damals um Hefen gehandelt hat, Anders in dem Greifswalder Fall, in welchem Busse aus einem Knochenherd uns später aus anderen Krankheitsherden Sprosspilze züchten konnte, welche im Gewebe mikroskopisch nachweisbar waren und sich für Tiere pathogen erwiesen, Untersuchungen, die ich dann mit besonderer Berücksichtigung der bei dem fraglichen Krankheitsfalle auftretenden Hautaffektion bestätigen konnte. Wir werden deshalb diesen Fall als den Ausgangspunkt der ausserordentlich umfangreichen Forschungen in diesem Gebiet ansehen müssen.

Bevor ich nunmehr auf die durch pathogene Hefen im Organismus hervorgerufenen Störungen eingehe, wird es zweckmässig sein, über die Stellung mit wenigen Worten, zu sprechen, welche die Pilze nach unseren heutigen Kenntnissen im Naturreich einnehmen. Diese Stellung ist noch keineswegs geklärt. Eine Reihe von Forschern glaubt, dass es sich bei den Hefen um eine selbständige Art handelt; andere dagegen nehmen an, dass die Hefen lediglich Entwicklungsstadien der Schimmelpilze darstellen. Zu den ersteren Autoren gehört Hansen, zu den letzteren Brefeld. Die Hefen stellen kogelige oder mehr ovale Zellen dar, an denen man die Membran und den protoplasmatischen Inhalt unterscheidet. Letzterer ist meist stark lichtbrechend, enthält fettropfenartige Gebilde und nach der Ansicht einer Anzahl von Forschern, denen ich mich auf Grund meiner eigenen Untersuchungen wenigstens für einzelne Arten anschliessen kann, einen Kern. Im Innern der Hefe trifft man gelegentlich Glykogen; die Zell-Membran ist besonders bei nicht zu jugendlichen Arten doppelt konturiert. Gelegentlich findet man um diese Membran noch eine Art Schleimhülle, welche bei anderen Arten fehlt. Im Tierkörper dagegen bildet sich anscheinend bei den meisten patho-

genen Hefen um den grössten Teil der eingedrungenen Parasiten eine sehr ähnliche Hülle zwischen dem Gewebe des Wirtes und den Hefezellen. Die Fortpflanzung der Hefen geschieht auf dem Wege der Sprossung, indem sich an einer Stelle die Zelle einschnürt und der abgeschnürte Teil entweder selbständig wiederum sich zu einer Hefe entwickelt oder mit der Mutterzelle in Verbindung bleibt. Anscheinend wachsen die Hefen auch zu mycelähnlichen Fäden aus unter Bedingungen, die man, noch nicht genau kennt, gehen dann wieder in die Spross-Fortpflanzungsform über.

Die zweite Art der Fortpflanzung ist die Sporenbildung, die sich nicht bei allen Hefen findet und welche man künstlich erzeugen kann durch Wachsenlassen der Hefen auf Gipsblöcken; nicht sehr selten finden sich Vakuolen im Protoplasmaleibe der Hefen. Die Hefen wachsen am besten bei gewöhnlicher Zimmertemperatur, aber auch bei Bruttemperatur können viele derselben gedeihen. Der Eintrocknung widerstehen sie ausserordentlich lange und können in getrocknetem Zustande jahrelang leben, ja noch pathogen bleiben. Sie wachsen auf gewöhnlichen, am besten auf schwach sauren und zuckerhaltigen Nährböden, auf Kartoffeln, auf Bierwürze und mit dieser vermengten Gelatine und Agar. Sie färben sich zwar mit den gewöhnlichen Anilin-Farbstoffen und auch in gewissem Umfange mit Kernfarbstoffen. Aber am besten ist, worauf Grawitz zuerst aufmerksam gemacht, zum Nachweis der Parasiten im Gewebe, die Behandlung mit Kalilauge, wobei die Hefen stark hervortreten.

Im übrigen empfiehlt sich die Untersuchung der frischen Mikroorganismen in feuchten Medien. Bei Gramm-Weigertscher Färbung tingieren sich viele Hefen und sind hierbei auch im Gewebe gut nachweisbar. Auch die Russel'sche für Krebsparasiten empfohlene Färbung hebt die Pilze gut hervor. Eine Anzahl anderer Färbungen sind für Hefen im Gewebe angegeben worden; dieselben haben keine Vorzüge vor den geschilderten. Eine Abart der Hefen, allem Anscheine nach eine solche, die für die Pathologie eine grössere Rolle zu spielen scheint, als die eigentlichen Hefen, sind die Oidien, welche mehr noch als die eigentlichen Hefen die Tendenz haben, zu mycelartigen Fäden auszuwachsen, welche dann eiförmige Glieder abschnüren, die meist durch Sprossung weiterwachsen; äusserlich in ihrem groben, mikroskopischen Wachstum unterscheiden sie sich vielfach dadurch von den Hefen, dass sie ähnlich den Schimmelpilzen Luftmycel bilden, während die Hefen am häufigsten zusammenhängende einfache Belege des Nährbodens darstellen. Eine genaue Klassifizierung der Hefen, die allen Bedürfnissen genügt, giebt es zur Zeit nicht; und die Haupt-

einteilung derselben wird gemacht in Kulturhefen und wilde Hefen, das heisst diejenigen, welche in den Gährungsgeweben benutzt werden, und Sprosspilze, die man allenthalben in der Natur findet.

Die bisher als pathogen bekannten Sprosspilze gehören allem Anschein nach zu den wilden Pilzarten, soweit ich sie selbst untersucht habe. Diese Frage ist ja insofern praktisch nicht unwichtig, als es nicht bedeutungslos sein kann, wenn man nachweist, dass eine zur Darstellung von Nahrungsmitteln gebrauchte Hefe vielleicht krankmachend wirken könnte, was aber bis jetzt nicht der Fall ist. Die weiteren botanischen Fragen, welche die hauptsächlich von dem Gesichtspunkte der Gährungsgewerbe ausgeführten Forschungen beherrschen, glaube ich nicht in unsere Besprechung hineinziehen zu müssen, und zwar weil die bezüglichen Unterscheidungsmerkmale, das ist Sporenbildung, äussere Färbung, Farbstoffbildung, mikroskopisches Verhalten zwar, wie ich das an anderer Stelle bereits dargelegt habe, gewisse Unterscheidungsmerkmale in Bezug auch auf die pathogenen Arten, soweit ich sie untersucht habe, giebt, aber doch nicht mit einer solchen Sicherheit, dass sie nach diesser Richtung hin ohne Weiteres verwertet werden könnten; für die pathogenen Arten scheint doch die Beziehung zu bestimmten tierischen Organismen und auch in gewissem Umfange besonders das äussere Aussehen der durch die Mikroorganismen hervorgerufenen pathologischen Produkte etwas Charakteristisches für die einzelnen Arten zu haben. Indessen auch nach dieser Richtung hin sind unsere Kenntnisse noch nicht sehr gesicherte, und wenn ich dieses kurze Resumé über das rein Morphologische der Sprosspilze jetzt schliesse, so möchte ich darauf hinweisen, dass gerade diese Seite der Hefenforschungen am meisten noch der Aufklärung und Durcharbeitung bedarf, und dass, wenn ich durch eigene Untersuchungen auch zu der Anschauung gelangt bin, dass die bisher beobachteten pathogenen Arten wahrscheinlich zu den wilden Hefen und unter diesen hauptsächlich zur Torulaart gehören, dass sie ferner verschiedene Arten und nicht ein und dieselben darstellen, dass ich glaube, dass diese Anschauung erst noch durch viel weitere und umfangreichere Untersuchungen gestützt werden muss.

Ich gehe nunmehr zur Besprechung der durch die Hefen im Organismus hervorgerufenen Störungen ein, und möchte hier in erster Linie darauf hinweisen, dass das Wachstum der Hefen auf den Oberflächen des tierischen Körpers und in den Körperflüssigkeiten bekannt war bereits vor dem Jahre 1894, dass aber diese Beobachtungen kein grösseres Interesse erregten, weil sie erstens von keiner sehr grossen praktischen Bedeutung waren, und auf der anderen Seite auch theo-

retisch kein hervorragendes Interesse beanspruchen konnten. So ist bereits 1893 von Achalmé und Troisier eine Angina beobachtet worden, bei welcher sich Hefen in der Schleimhaut fanden. Ernst hat einen schweren Fall von Pyelitis obduziert, bei welchem sich unter anderen Hefen im Nierenbecken und in den Nieren Abscesse nachweisen liessen; bei Pneumaturie im Gefolge von Diabetes fanden Senator; Guillard, Dumenil Hefen im gährenden Urin als Ursache der eigenartigen Erkrankung. Später hat Kolpe einen hartnäckigen Cervicalkatarrh beobachtet, dessen Ursache vielleicht Hefen darstellten. Ich selbst konnte gelegentlich in chronischen Cervicalluor Hefen auffinden als Nebenbefund wie ich glaube, die sich sogar für Tiere als pathogen erwiesen. In aller jüngster Zeit hat Lomel aus dem Stuhl eines Patienten mit infektiösem Icterus Hefen gezüchtet, welche vielleicht mit der Krankheit in irgend einem Zusammenhange standen. Diese vereinzelter Beobachtungen über Oberflächenerkrankungen des Organismus, hervorgerufen durch Hefen, dürften wohl alles darstellen, was wir hierüber wissen, denn die auf der äusseren Haut gelegentlich zu findenden Hefen, welche bei dem Ekzema soborricum nach Anschauung von van Hoorn eine Rolle spielen sollten, haben meiner Meinung nach nicht die geringste pathologische Bedeutung.

Das Hauptinteresse concentriert sich aber bei dieser Frage auf das Eindringen der Hefen in die Gewebe des Körpers und die dadurch hervorgerufenen Läsionen, Affektionen, welche man in ihrer Gesamtheit als Blastomycose zusammengefasst hat, und von der man bei Menschen und Tieren nunmehr bereits eine Anzahl von Fällen beobachtet hat, Affektionen, die man ferner in rein experimenteller Art durch Einführung einer ganzen Anzahl von Hefenarten in den tierischen Organismus erzeugt hat; hinzu kommt schliesslich, dass eine Reihe von Autoren geglaubt hat, die Hefen in aetiologische Beziehung zu anderen schon bekannten Krankheiten zu bringen, in erster Linie vor allem zu den bösartigen Geschwülsten, dann auch zu den Pocken, zur Tonsillaryhypertrophie, zum Aknekeloid, zu den Taubenpocken etc. Es kann hier nun nicht meine Aufgabe sein, einen eingehenden Ueberblick über die gesamte enorme Litteratur, die durch besonders in den ersten Jahren fast fieberhafte Arbeit auf diesem Gebiete sich angehäuft hat, zu geben; ich kann um so mehr darauf verzichten, als das schliessliche Endergebnis dieser ungeheuren Arbeit ein relativ kleines, wenigstens für die menschliche Pathologie ist, zumal auch das Ergebnis in rein wissenschaftlicher Beziehung, wie es sich am Ende dieser langen Forschungszeit gestaltete, kein viel grösseres ist. Ich möchte nun zuerst das schildern, was in der Tierpathologie bekannt

ist, von Hefenkrankheiten und zwar deshalb, weil es uns für die Auffassung der beim Menschen beobachteten, wie ich glaube, sehr das Verständnis fördert.

I

Wie bereits Eingangs erwähnt, ist von dem Professor der Veterinärmedizin in Tokio, Tokishige, 1895 eine bereits von ihm im Jahre 1893 beschriebene Infektionskrankheit, die hauptsächlich bei Pferden und auch bei Rindern in Japan auftritt und auch in manchen Gegenden endemisch ist, genauer geschildert worden. Es handelt sich um eine chronisch verlaufende Affektion, die unter dem Namen «japanischer Wurm», «japanischer Rotz» in den Gegenden bekannt ist, in Form von Knoten, Geschwüren, strangartigen Infiltrationen der benachbarten Lymphgefäße auftritt und relativ selten auf die inneren Organe übergeht.

Eine zweite Lokalisation bildet ähnlich wie beim Rotz die Schleimhaut der Nase und der oberen Luftwege. Von der Haut kann sich die Affektion auf Nachbarorgane per continuitatem fortsetzen, wie z. B. auf die Hoden. Die Krankheit heilt in sehr vielen Fällen, in anderen gehen die Tiere allmählig an Entkräftung zu Grunde, und gelegentlich kommt es eben zu einer Allgemein-Infektion. In den geschilderten Erkrankungsherden konnte Tokishige die Krankheitserreger nachweisen, dieselben züchten und wahrscheinlich machen, dass sie zu den Hefen resp. Oidien zu zählen sind. Mit Kulturen liessen sich bei Pferden analoge Affektionen hervorrufen, dagegen waren Uebertragungen auf Schweine, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde, Katzen, Kälber ergebnislos.

Eine ganz ähnliche Affektion ist in Süditalien und Südfrankreich schon lange unter dem Namen des «falschen Rotzes» oder der Lymphangoite epicootica bekannt; und bereits früher wurden von Rivolta und Miscelone im Jahre 1883 ovale Körperchen als *Strepto-Coccus farciminosus* in den Herden der Krankheit beschreiben. 1895 konnte nun Claudio Fermi diesen *Strepto-Coccus* züchten und als Hefen agnoscieren. Die von ihm angestellten Tierversuche waren, wenn sie auch nicht ganz erfolglos verliefen, doch nicht sehr ergebnisreich.

Um eine analoge Krankheit mag es sich handeln bei einer in Russland in einem Dorfe des Gouvernements Nowgorod und im Gouvernement Fwensk vorkommenden (von Tartakowsky genauer geschilderten endemischen Pferdekrankheit, die er unter dem Namen «afrikanischer Rotz der Pferde» beschreibt. Auch hierbei lokalisiert sich

die Affektion im wesentlichen in der Haut und in der Schleimhaut der oberen Luftwege, ferner an der Haut des Euters und des Scrotums. Die Knoten erweichen, die Erweichungsflüssigkeit stellt eine gelbliche oder bräunliche zähe Masse dar und ist von festem weissen Gewebe umgeben. In den benachbarten Lymphgefässen treten gelegentlich Knoten auf und Schwellungen der regionären Lymphdrüsen. In den Krankheitsherden findet sich ein Microparasit, der anscheinend dem von Tokohigi ähnlich ist. Allem Anscheine nach giebt es in Frankreich, Algier, Schweden, Aegypten. Tierkrankheiten, welche mit den eben geschilderten eine gewisse Analogie und vielleicht eine ähnliche Aetiologie haben; indessen sind sie noch zu wenig erforscht, um mit Sicherheit für die uns beschäftigenden Fragen verwertet zu werden. Ueber andere, gelegentliche Befunde bei Tieren, wie sie von Mazanti, von Sanfelize, von Maffusi und Sirleo auch bei anderen Tieren gemacht worden sind, möchte ich an dieser Stelle noch nicht berichten, sondern im weiteren Verlaufe unserer Besprechung bei den rein experimentellen Saccharomycosen, wo sie nicht die Bedeutung und eine andere Form haben, als die eben geschilderten Tierseuchen.

Aus dem soeben kurz Geschilderten ergibt sich also, dass an verschiedenen Punkten der Erde endemische, hauptsächlich bei Pferden und Rindern vorkommende Tierkrankheiten bestehen, welche zum Teil mit Sicherheit, zum Teil mit Wahrscheinlichkeit durch Hefen resp. Oidien erzeugt werden. Es handelt sich im wesentlichen um eine Hautkrankheit und Affektion der Schleimhaut der oberen Luftwege mit sehr seltener Beteiligung der inneren Organe und seltener Verallgemeinerung des Infektionsprozesses. Histologisch besteht eine sehr hochgradige Infiltration des erkrankten Gewebes mit den Krankheitserregern mit einer einfach entzündlichen Reaktion des Gewebes, welche sich an den Grenzen findet, während in dem Centrum der Infektion vom Gewebe meist nichts mehr vorhanden und nur ein dichtes Hefenlager zu finden ist, wie ich mich durch eigene Untersuchungen an Material, das mir gütigst von Herrn Professor Tokishige zur Verfügung gestellt wurde, überzeugen konnte. Die geschilderte Tierkrankheit hat nun für die beim Menschen gemachten Beobachtungen insofern eine grosse Bedeutung, als nach meiner Ansicht die Hefeninfektionskrankheit und die einstweilen noch in Beziehung zu ihr gebrachten Oidiummykose hauptsächlich der amerikanischen Forscher auch im wesentlichen und wahrscheinlich mit geringen Ausnahmen primär sich in der Haut lokalisiert und entweder dort lokalisiert bleibt, oder in der überwiegend grossen Zahl von Fällen von

dort aus zu Metastasen und schweren inneren Erkrankungen und meistens zum Tode führt.

Wenn wir nunmehr zu Schilderungen dessen übergehen, was wir von der menschlichen Blastomykose wissen, wie wir die Affektion nennen wollen, welche durch Eindringen von Sprossspitzen im weitesten Sinne in die Gewebe entsteht - im Gegensatz zu dem einfachen oberflächlichen Wachstum dieser Mikroorganismen auf den Schleimhäuten oder in den Flüssigkeiten - so müssen wir nach den uns jetzt vorliegenden Erfahrungen vom aetiologischen und vielleicht auch vom klinischen Standpunkte zwei grosse Gruppen unterscheiden, die ich bereits im Jahre 1896 auf dem Strassburger Dermatologenkongress in derselben Weise gesondert habe. Die erste Gruppe sind die wirklichen Hefeninfektionskrankheiten, welche wir am zweckmässigsten in der von Busse vorgeschlagenen Weise als *Saccharomycosis* bezeichnen werden. Die Kenntnis dieser Affektion nimmt ihren Ausgangspunkt von dem bekannten Krankheitsfall, welchen Busse und ich an der Greifswalder chirurgischen Klinik bei Herrn Professor Helferich beobachtet haben, bei dem Busse aus einem Krankheitsherd der Tibia die Krankheitserreger züchten und als Hefen agnoscieren konnte, und bei dem ich dann nach Kenntnis dieser Untersuchungsergebnisse aus den Hautulcerationen des Gesichtes denselben Mikroparasiten darstellte. Es handelte sich kurz um eine einunddreissigjährige Frau, welche vielleicht im Anschluss an das Wochenbett unter unbestimmten Symptomen erkrankte und, nachdem sie ungefähr ein halbes Jahr von ihrem Arzt behandelt worden war, mit Ulcerationen und Knötchen, die teils einen acne-ähnlichen Charakter trugen, teils kleinere und grössere scharf geschnittene Geschwüre am Nacken, an der Stirn darstellten, einer Schwellung des linken Knies und der benachbarten Tibiaregion und sehr starken Lymphdrüsentumoren in den Achselhöhlen, in der Submentalregion in die Klinik eingeliefert wurde. Die Frau war ausserdem sehr anämisch und in ihrem Ernährungszustande heruntergekommen. An der Tibia war, da sich ein fluctuierender Fumor entwickelte, eine Incision gemacht worden, es wurde eine bräunliche Flüssigkeit entleert, in der sich die Hefen nachweisen liessen; der Krankheitsprocess ging aber weiter, es traten im Gesicht neue Ulcerationen hinzu, die Geschwüre vergrösserten sich, einzelne heilten, es traten Metastasen in der rechten Ulna, an der linken 6. Rippe auf, und die Patientin ging nach ca. einem halben Jahr unter zunehmender Entkräftung zu Grunde. Bei der Section fanden sich metastatische Herde in den Lungen, der rechten Niere, in der Milz, in den mediastinalen Lymphdrüsen; und in allen diesen Herden liessen

sich dieselben Pilze nachweisen, welche sich auf den gewöhnlichen Nährböden (Gelatine, Agar, Traubenzucker, Pflaumenmus, etc., züchten, sich auf weisse Mäuse übertragen liessen, im Gewebe derselben, ohne nennenswerte Reaktionsvorgänge hervorzurufen, wuchsen, und die Tiere töteten. Ich selbst konnte bei der Patientin durch Uebertragung von Geschwüren und Kulturmaterial auf andere Hautstellen dieselben Ulcerationen wiederum erzeugen, ausserdem in einem kleinen Cornealgeschwür, das sich am linken Auge entwickelte und im Blut bei Lebzeiten die Hefen nachweisen.

Trotzdem der Fall von vielen Autoren in Bezug auf seine Aetiologie angezweifelt worden ist, unterliegt es meiner Meinung nach nicht dem geringsten Zweifel, dass wir es hier, analog der Anschauung von Busse, mit einer pyämischen Infektion zu thun haben; welche durch Hefen hervorgerufen worden ist und, wie ich glanbe, wahrscheinlich ihren Ausgangspunkt von der Haut genommen hat. Die histologische Untersuchung der Haut, welche ich selbst vorgenommen und zuerst genauer beschrieben habe, zeigte, dass es sich um eine sehr intensive Infiltration des Gewebes mit Hefen, Bildung von Abscessen und Riesenzellen im Papillarkörper der cutis und Proliferation der tiefsten Epidermis-Schichten handelte. Aehnlich waren die histologischen Befunde Busse's an den inneren Organen, nur waren Riesenzellen selten, das Epithel weniger beteiligt.

Der zweite Fall von Blatomykose ist von Curtis in Lille beobachtet worden.

Es handelte sich um einen jungen Menschen, welcher mit sarkomähnlichen Knoten an verschiedenen Stellen der Haut ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Im Gewebe noch uneröffneter Knoten waren zahlreiche Hefen nachzuweisen, die sich züchten liessen, und für Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, weniger für Kaninchen und für Hunde, wie ich mich selbst überzeugen konnte, pathogen waren. Der Patient starb nach ca. einem Jahr unter meningitischen Symptomen. Möglicherweise handelte es sich um Metastasen im Centralnervensystem.

Diese beiden Krankheitsfälle sind nun, wie ich glaube, die einzigen im Verlaufe dieses ganzen Jahrzehnts eifrigster Forschungen, welche mit Sicherheit auf Infektion mit eigentlichen Hefen zurückzuführen sind. Wir begegnen in der Litteratur noch anderen Fällen, von denen die betreffenden Autoren selbst, von deren einem ich auch glaube, dass er mit grosser Wahrscheinlichkeit auf eine Hefeninfektion zurückgeführt werden muss. Der eine Fall ist von Corselli und Frisco als ein Sarkom der mesenterischen Drüsen mit Ascites chylosus beschrieben worden. Bei der Sektion fand man die Drüsen des Me-

senteriums sehr stark vergrössert, zahlreiche, ungefähr linsengrosse Geschwüre am Blinddarm und eine grosse Menge milchiger Flüssigkeit in der Bauchhöhle. In den Schnitten der Lymphdrüsentumoren fanden sich zahlreiche den Hefen analoge Mikroorganismen, ebenso in der milchigen Flüssigkeit; dieselben liessen sich auf den gewöhnlichen Nährböden züchten. Mit Reinkulturen und der milchigen Flüssigkeit bei Kaninchen, Hunden und Meerschweinchen angestellte Versuche fielen positiv aus, indem besonders bei intraperitonealer Einverleibung die Tiere entweder ohne nennenswerte Veränderungen schnell zu Grunde gingen und die Parasiten im Blute nachweisbar waren, oder die Tiere nach 20 bis 30 Tagen starben, und man dann Lymphdrüsentumoren im Mesenterium, weitere Drüsenschwellungen an anderen Körperstellen, dann auch Infiltrationsherde besonders in der Lunge sich fanden und dass alle diese Herde dieselben Mikroorganismen aufwiesen. Es scheint in hohem Grade wahrscheinlich, dass wir es hier mit einer Blastomykose zu thun hatten, jedenfalls aber nicht mit einem Sarkom nach den von den Autoren geschilderten histologischen Veränderungen.

Es sind dann noch von anderen Autoren Krankheitsfälle bei Menschen beschrieben, welche auf Hefen zurückgeführt werden sollten. Besonders erwähne ich hier Roncali, welcher ein Darm-Adenocarcinom, in welchem er zahlreiche Hefen fand, als Hefenkrankheit glaubte ansprechen zu müssen. Er fand zahlreiche verkalkte Hefen in der Geschwulst und ihren Metastasen, konnte dieselben züchten und bei Tieren ein Wachstum der Parasiten in den Geweben mit entzündlichen Erscheinungen hervorrufen. Da es sich um einen ulcerirten Darmtumor handelt, so erscheint die Möglichkeit, dass hier pathogene Hefen sekundär eingedrungen sind, doch nach dem, was wir jetzt wissen, nicht ganz von der Hand zu weisen; und die actiologische Bedeutung derselben für den Krankheitsprozess ist keineswegs erwiesen, da die histologischen Veränderungen nicht der sonstigen Blastomykose, die experimentell erzeugten Läsionen aber kein Carcinom darstellten.

Bei einer schweren Hypopyonkeratitis konnte Lungsgaard in dem Eiter zahlreiche für die Tiere pathogene Hefen nachweisen.

Nach alledem handelt es sich bei der eigentlichen Sacharomycosis demgemäss um eine vielleicht im wesentlichen primär in der Haut, vielleicht aber auch in den inneren Organen lokalisierten Affektion, bei der es dann im weiteren Verlaufe zu Metastasenbildung, Wachstum der Parasiten im Blut und in den meisten inneren Organen kommt. Histologisch handelt es sich theils um ein regellooses Wachsen der Hefen im Gewebe, theils mit sehr hochgradigen, entzündlichen Reaktionser-

scheinungen, hin und wieder mit Riesenzellenbildungen im Gewebe, teils mit minimaler Gewebsreaktion, um eine einfache Mykose. Diese Krankheitsgruppe nimmt ihren Ausgangspunkt von dem von Busse und mir beobachteten Krankheitsfall. Sie stellt, wie ich glaube, eine Rarität dar, welche für die menschliche Pathologie keine sehr grosse praktische Bedeutung hat, wenn wir erwägen, dass in diesem langen Zeitraum, innerhalb dessen, wie selten bei einer anderen Frage gearbeitet und beobachtet wurde, nur diese wenigen Fälle zur Kognition gelangten.

Eine viel grössere Bedeutung möchte ich der zweiten Krankheitsgruppe zuweisen, welche aller Wahrscheinlichkeit nach ihren Ausgangspunkt von der gleichzeitig mit dem Greifswalder Fall gemachten Gilkrist'schen ersten Beobachtung nimmt, und welche von einer grossen Anzahl amerikanischer Forscher als Oidium-Mykose der Haut geschildert wird, von der es aber noch nicht ganz sicher fest steht, auch nach den Untersuchungen, die ich selbst unternehmen konnte dank der Liebenswürdigkeit einer Anzahl amerikanischer Autoren, welche mir bereitwilligst Kulturen zur Verfügung stellten, -ob es sich wirklich um Oidien als Infektionserreger handelt, oder ob wir es hier nicht, wenigstens zum Teil vielleicht mit einer zu den Schimmelpilzen in Beziehung zu setzenden Mikroorganismenart als Infektionsträger zu thun haben. So lange wir darüber noch nicht sicher orientiert sind, wird es zweckmässig sein, diese Affektion unter den grossen Begriff der Blastomykose als Oidiummykose zu führen. Wenn auch in einzelnen Fällen die entfernte Möglichkeit besteht, dass wirklich eine Saccharomykosis vorliegt, so sind in der überwiegenden Mehrzahl die Parasiten jedenfalls als reine Hefen sicher nicht aufzufassen. Ich möchte aber diese Gruppe, so lange wir über die botanische Natur der Erreger nichts Sicheres wissen, wegen ihres einheitlichen klinischen Charakters doch zusammenfassen und sie einstweilen als Oidiummykose führen.

In dem ersten unter dieser Rubrik untersuchten Falle stand Gilkrist nur ein von Duhring excidiertes Hautstückchen zur Verfügung, excidiert von einer Hautaffektion, die sich klinisch ähnlich der Tuberkulosis cutis verucosa darstellte; in diesem Stückchen fand Gilkrist Gebilde, die er als Hefen ansprach. Da eine Kultur nicht möglich war, erscheint dieser Fall zwar nicht beweiskräftig, aber durch die zahlreichen folgenden Beobachtungen auch des um die ganze Frage sehr verdienten Autors selbst doch hinreichend genug begründet, dass wir ihn als Ausgangspunkt für die Kenntnis dieser ganzen Krankheitsgruppe ansehen dürfen. Ich will nun auf die zahlreichen Beobachtun-

gen, welche ausschliesslich von amerikanischen Autoren—zum grössten Teil Dermatologen—hinsichtlich dieser Affektion gemacht sind, nicht genauer eingehen und mich darauf beschränken, einzelne typische Fälle kurz zu schildern, weil sich auch in den übrigen dasselbe Krankheitsbild, höchstens mit Abänderungen in Bezug auf die Lokalisation, die Dauer der Entwicklung, den weiteren Verlauf, Hinzutreten von Komplikationen, die therapeutischen Maassnahmen findet.

Nach den Angaben von Gilkrist selbst sind bisher im Ganzen 33 Fälle dieser Oidiummykose der Haut zur Beobachtung gelangt; allein zweifellos können nicht alle einer strengen Kritik Stand halten. So finden sich auch Fälle darunter, bei denen eine Komplikation der Affektion mit Syphilis und Tuberkulose angenommen wird. Es erscheint im höchsten Grade zweifelhaft, ob es sich hier um eine wirkliche Komplikation handelt oder vielmehr um ein zufälliges Hineingelangen von Hefen in andersartige Krankheitsherde, abgesehen davon, dass die Sprosspilznatur der fraglichen Parasiten noch keineswegs überall sichergestellt ist. Bei einzelnen Fällen ist die Möglichkeit, dass es sich um eine Tuberculosis cutis verucosa handelt, jedenfalls nicht ganz von der Hand zu weisen. In wieder anderen Beobachtungen ist es nicht gelungen, die Pilze zu cultivieren, so dass bei genauerem Zusehen vielleicht ca. 20 von diesen Beobachtungen so beschaffen sind, dass, wie ich glaube, man berechtigt ist, sie als Grundlage für die Schilderung der Oidiummykose zu benutzen, und sie als gesicherte Beobachtungen zu betrachten; keineswegs sind sie so zweifelhaft, dass sie, wie es besonders in mehreren von pathologischer Seite ausgehenden Arbeiten geschehen ist, sie als minderwertig oder als zweifelhaft hingestellt werden dürfen. Ich will zum besseren Verständnis einige Typen schildern:

Bei einem 50 Jahre alten holländischen Arbeiter entwickelte sich die Krankheit allmählich im Laufe von 5 Jahren. Es entstand zunächst ein roter Fleck dicht neben dem rechten Knie. Ganz allmählich breitete sich von hier aus die Affektion auf die ganze Vorderfläche und einen Teil der Seitenfläche des Unterschenkels bis zum Fussgelenk aus. Die Haut verwandelte sich in eine zarte, schmerzhaft, leicht blutende, hie und da ulcerirende Fläche. Unter operativer Behandlung heilte die Affektion bis auf eine kleine Fläche an der Innenfläche zwischen Knie und Fussgelenk aus mit zarter, oberflächlicher Narbe, etwas Schuppung. Ungefähr drei oder vier Jahre später entstand am linken Daumen ein rötlicher Fleck, von dem aus ganz langsam sich eine—am meisten der Tuberculosis cutis verucosa ähnelnde—Affektion entwickelte, die schliesslich den ganzen Daumen—und Handrücken und

ein Drittel des Vorderarmes einnahm, während die Flachhand verschont blieb. Es wurde eine feuchte, klebrige Flüssigkeit abgesondert. Ausstrahlende Schmerzen bestanden. An der oben bezeichneten Stelle des rechten Unterschenkels befand sich inmitten von Narbengewebe eine ungefähr fingernagelgrosse flache Ulceration. Die ganze zusammenhängende Fläche war dunkelrot und war von einem blauroten, ca. 4 mm. breiten erhabenen Rand scharf begrenzt. Die ganze Erkrankungszone hatte papillären Charakter, die einzelnen Elemente der papillären Excrezenzen waren gut von einander zu sondern. Sonstige pathologische Erscheinungen waren nicht nachzuweisen (in den lymphdrüsen fand sich nichts Besonderes).

Die histologische Untersuchung ergab eine starke Wucherung des Epithels, in der Cutis und im Epithel zahlreiche miliare Abscesse mit Riesenzellen. Innerhalb der Epithelwucherungen und in den Abscessen fanden sich nicht sehr zahlreich innerhalb und ausserhalb von Zellen Hefen ähnliche Gebilde. Sie haben runde oder ovale Gestalt und ein körniges event. auch vacuolisiertes Protoplasma und eine Kapsel. Sie wachsen auf den gewöhnlichen auch zuckerhaltigen Nährböden — in einigen auch mycelbildend,—aber vergähren Zucker nicht. Auf weisse Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen subcutan und interperitoneal injiziert, töten sie die Tiere in einer Zeit von zwei bis vier und mehr Wochen; sie bringen lokale Abscesse, Granulationsgewebe event. mit Riesenzellen zu Stande, Herde von ähnlichem Charakter in Lunge und Leber; in die vordere Augenkammer geimpft, machen sie Hypopyon. Intraperitoneal einem Hunde injiziert, machen die Parasiten heine Störungen.

Von klinischem Interesse ist, dass im diesen Falle durch operative Eingriffe — Curettement — teilweise Heilung erzielt wurde, ohne dass verhindert werden konnte, dass sich ein Rezidiv entwickelte. Sehr interessant ist, dass durch innerliche Darreichung von Jodkali in Bezug auf den grossen Herd der Hand eine ganz auffallende und wesentliche Besserung erzielt wurde, wodurch die Affektion in eine gewisse Analogie zur Artinomykose tritt.

Bei einem 44 Jahre alten aus Deutschland stammenden Barbier, der anscheinend keine Syphilis gehabt hat und auch sonst gesund war, entwickelte sich die Affektion im Verlaufe von 20 Jahren, anscheinend im Anschluss an einen Eripyelabscess am linken Bein. An die Incision schlossen sich Ulcerationen an, die theils heilten, während an anderen Stellen neue erschienen. Allmählich breitete sich das Leiden auf die ganze linke untere Extremität aus. In der Gegend der Plantarfläche des dritten Metatarsophalangealgelenks befand sich eine dollargrosse

Ulceration mit kleinen infiltrierten Rändern, von deren Grund cauliflower ähnliche Excrescenzen hervorrageu, die über die Ränder des Geschwürs herübersinken. Ähnliche Ulcerationen fanden sich drei auf der Mitte der Fusssole, ferner auf dem Rücken der Zehen; an der Rückenfläche der grossen Zehe bestand eine grössere ähnliche Ulceration, die anscheinend aus mehreren kleinen konfluiert war; hier wie auch an einigen anderen Geschwüren fand sich einfiltrierter Rand. An der Innen- und Aussenfläche des Unterschenkels fanden sich teils Narben, herrührend von ähnlichen Geschwüren, teils Geschwüre von grosser Ausdehnung und demselben Charakter.

Der Oberschenkel bis hinauf zu den Glutäen war fast in seiner ganzen Ausdehnung mit Ausnahme einer kleinen gesunden Insel an der Vorderfläche in eine Ulceration verwandelt, die teilweise nicht scharf, teilweise scharf begrenzt war, und dort mit einem deutlich entzündlichen Infiltrationswall abschloss. Teils war die Ulceration nur oberflächlich, teils reichte sie bis zur oberflächlichen Fascie. Die Basis der ganzen Fläche war mit zahlreichen kleinen und grösseren, teils feuchten, eine seröse Flüssigkeit secernierenden teils trockenen, teils roten braunen Excrescenzen besetzt. Die Ulceration an den Füßen sonderte eine stark stinkende Flüssigkeit ab; die Lymphdrüsen waren nicht vergrössert. Temperatur normal, sonst keine Störungen.

Die histologische Untersuchung ergab eine sehr hochgradige Epithelwucherung, aber nirgend Alveolenbildung, hier und da Gruppierung der Epithelzellen analog Cancroidkugeln, aber ohne Verhornung. Im Epithel lagen besonders zahlreiche miliare Abscesse, zum Teil mit Riesenzellen. Am Rande—dem Wall—findet sich ebenfalls Epithelproliferation und entzündliche Infiltration mit vorwiegend polynucleären Leucocyten, eosinophilen Zellen und Plasmazellen. Teils frei zwischen den Riesenzellen teils innerhalb der Abscesse finden sich teils einzeln teils in Gruppen von zwei bis fünf, deutlich Hefen mit doppelten Konturen, 15-20 u. gross. In manchen Abscessen fanden sich massenhaft Hefen, gelegentlich in der Peripherie der Riesenzellen. Ein Kern konnte in den Parasiten nicht dargestellt werden. Kulturen wurden leider nicht gemacht, aber es scheint wohl nicht zweifelhaft, dass es sich um Hefen handelte. Die Autoren lassen es nicht unmöglich erscheinen, dass hier eine Kombination von framboesiformer Syphilis und Blastomykose vorliegt. Allein weder die Anamnese noch der Befund gab für Syphilis irgend einen Anhaltspunkt; es dürfte ein Fall reiner Blastomykose sein. Durch Curettement, antiseptische Spülung trat Besserung, aber keine Heilung ein.

Bei einem 45 jährigen Mann entwickelte sich in etwa vier Monaten

ein Tumor etwas links von der Mitte der Unterlippe. Derselbe war nicht ulceriert, zeigte eine papilläre, etwas granulierte Oberfläche, war nicht besonders hart, anscheinend verschieblich; keine Drüsen. In der Umgebung fand sich eine Infiltrationszone. Sonst war der Patient gesund. Auf Jodkali keine Heilung; deshalb Exstirpation in gesunden Grenzen, Heilung. Aus der Mitte des Tumors wurden Kulturen angelegt. Auf allen-hier und da mit Staphylococcen verunreinigten wuchsen Hefen, die bei weiterem Studium, besonders auch nach ihrem mikroskopischen Wachstum Oidien ähneln; Zucker vergähren sie. Inokulation eines Tumorstückchens in die Haut eines Meerschweinchens machte einen Abscess, in dem sich die Pilze nachweisen liessen. Sonst waren die Impfversuche mit Kulturen nicht sehr ergebnisreich. In dem Tumor selbst waren mikroskopisch die Pilze nicht aufzufinden.

Histologisch waren die Verhältnisse analog den in den vorher geschilderten Fällen beobachteten: starke Epithelhyperplasie, miliäre Abscesse im Epithel und der Cutis, zum Teil Riesenzellen.

Bemerkenswert aetiologisch ist, dass der Patient angibt, er habe vor einiger Zeit mit Korn zu thun gehabt, das an der Oberfläche wie mit feinem braunen Pulver bestreut war; anscheinend war das Korn krank; weil gelegentlich Pferde, die es frassen, starben. Er selbst hatte die Gewohnheit Korn zu kauen.

Ein 49 jähriger, sonst gesunder, kräftiger Mann, erlitt vor ca. 4 Jahren am Rücken der rechten Hand eine kleine Verletzung durch den Biss einer Katze. Diese heilte in ca. 10 Tagen; wenige Wochen später entwickelte sich an dieser Stelle ohne besonders nachzuweisenden Grund eine Pustel oder Beule, die spontan aufbrach. Auch diese heilte in ca. 4 Wochen, und es blieb eine erhabene Narbe zurück. Bald aber begann sie anzuschwellen, bekam einen entzündeten und infiltrierten Rand, Sie brach dann auf, breitete sich weiter aus, und es bildeten sich in der Peripherie mehrere Aufbruchstellen, die sich mit Krusten bedeckten. Im Verlaufe der Jahre breitete sich das Leiden nun über den ganzen Handrücken, bis zu den Fingern und auf das Handgelenk aus, und auch am Vorderarm und Oberarm entstanden Herde. Die Haut nahm eine papilläre, warzige Beschaffenheit, von teils trockenem, teils nässem Charakter an. Es wurde meistens eine zähe gummiartige Flüssigkeit, wenig Eiter secerniert. Dazu gesellten sich mit der Zeit abscessähnliche Bildungen an der rechten Schulterregion und an verschiedenen Stellen des Armes. Es entstand eine Schwellung, auf deren Höhe oder an mehreren Stellen bildeten sich Perforationen, aus denen ein analoges Sekret sich

entleerte. Manche dieser Bildungen bekamen ein siebförmig durchlöchertes Aussehen, ähnlich wie Karbunkel, nur ohne die akuten Entzündungserscheinungen. Manche dieser Pseudoabscesse heilten, an anderen Stellen — auch am Handrücken — entstanden neue.

Bei den geschilderten Beobachtungen handelt es sich also um eine Erkrankung, bei der im Vordergrund die Hautaffektion steht, und bei welcher zweifellos die Haut die Eingangspforte und primäre Lokalisation des Krankheitsgiftes darstellt. Dass es sich hier um etwas Einheitliches handelt, geht zweifellos aus den klinischen Erscheinungen und den histologischen Befunden hervor. Die Affektion beginnt zwar in verschiedener Weise, als Fleck, als Papel, Knötchen, Knoten, Blasen, Pusteln, der weitere Verlauf dagegen gestaltet sich immer im gleicher Weise. Aus allen diesen verschiedenen Anfangsformen entsteht eine auf infiltrierter Basis stehende verucöse teils der Tuberkulosis cutis verucosa, teils vielleicht mehr dem cauli-flower-carcinom sich nähernde Hautveränderung, welche peripherisch fortschreitet, während centrale Erweichungen und Abscedierung sich bildet. Die papillären Excrescenzen haben, gegenüber der harten und mehr hornigen Beschaffenheit, die sie bei der Tuberkulosis cutis verucosa zeigen, nach dem was ich selbst in einem Präparat von Herrn Ricketts zu sehen Gelegenheit gehabt habe, eine weichere Beschaffenheit, sie sind anscheinend ziemlich blutreich und auch länger als bei jener Hautaffektion. Die Färbung ist eine braune oder häufig dunkelblau cyanotische; zwischen gesunder Haut und papillären Excrescenzen pflegt ein mehr oder weniger breiter infiltrierter meistens auch etwas cyanotisch aussehender Rand zu liegen, welcher abscessähnliche Einschmelzungsherde, Ulcerationen aufweist, gerade so wie das Centrum der ganzen veränderten Hautfläche. Aus den Abscessen und Ulcerationen entleert sich spontan und auf Druck teils Eiter, teils eine eiterähnliche fadenziehende Flüssigkeit.

Die subjektiven Symptome der Hautaffektion scheinen, wenn nicht zufällig Entzündungserscheinungen hinzutreten, minimal zu sein. Die Entwicklung der Hautkrankheit ist eine ausserordentlich chronische; zwar kommt es gelegentlich in Monaten, meistens aber in Jahren erst zu einer nennenswerten Ausbreitung, ja, es können 20 Jahre bis zur völligen Entwicklung des Gesamtleidens vergehen. Trotz der Chronicität pflegen aber im Verlaufe der Affektion von Zeit zu Zeit acute Schübe und acute Lokalisationen zu Stande zu kommen. So lange das Leiden lokal bleibt, können zwar Fieber und sonstige subjektive Störungen eintreten, aber meistens entsteht keine nennenswerte Beeinflussung des Allgemeinbefindens. Das Bild ändert sich aber,

wenn, wie es in der anscheinend grössten Anzahl der Fälle sich zu ereignen pflegt, das Leiden auf andere Organe fortschreitet. Dieses geschieht teils auf metastasischem Wege, indem Infiltrationsherde in den Lungen, in der Leber, in den Nieren, im Periost, in der Milz auf den serösen Häuten, vielleicht auch im Centralnervensystem sich entwickeln, teils indem die Affektion per continuitatem auf benachbarte Organe fortschreitet und in denselben zu schweren Zerstörungen führen kann, sowie in einem Gilkrist'schen Falle auf das Auge, auf die darunter gelegene Fascie, auf das darunter gelegene Periost. Tritt eine solche Verallgemeinerung des Leidens ein, so bildet sich neben den von der Läsion der betreffenden Organe herrührenden Störungen eine Cachexie aus, es treten unregelmässige Fiebererscheinungen ein, und der Kranke geht allmählig zu Grunde. Dass bei dem Leiden eine vollkommene Heilung eintreten kann, erscheint nach den bisherigen Beobachtungen sehr zweifelhaft; dagegen unterliegt es nicht dem geringsten Zweifel, dass herdweise spontane Heilung beobachtet wird. Anscheinend ist es durch frühzeitige Excision von Herden möglich, die Krankheit zur Ausheilung zu bringen, und in dem einen auch an dieser Stelle mitgeteilten Fall soll durch Jodkali ein Zurückgehen des Leidens erzielt worden sein. Ebenso einheitlich nun wie das klinische Krankheitsbild bei diesen doch immerhin recht zahlreichen Fällen, die sich zweifellos in Bezug auf ihre äussere Erscheinung unter keine der bisher bekannten Erkrankungen der Haut einreihen lassen, ebenso einheitlich ist das histologische Bild. Es handelt sich um eine ausserordentlich hochgradige Wucherung der tiefsten Lager der Epidermis, wobei aber die Epithelzapfen ihre regelmässige Lagerung selbst bei hochgradigstem Wachstum behalten und niemals einen so irregulären Charakter annehmen, wie wir es beim Carcinon zu sehen gewohnt sind. Die Epithelveränderung ist ausserordentlich analog dem, was wir bei Lupus verucosus resp. der Tuberculosis cutis verucosa zu sehen gewöhnt sind, nur fehlt hier die starke Hiperkeratose. Der Papillarkörper und die Cutis zeigen hochgradige Veränderungen; auch das subcutane Gewebe und bei weiterem Fortschreiten auch die darunter gelegene Muskulatur ist nun in ganz diffuser Weise kleinzellig infiltriert und weisen eine grosse Anzahl meistens miliärer selten ausgedehnter Einschmelzungsherde auf. Solcher miliärer Abscesse finden sich meistens eine ganze Anzahl mitten im Epithel. Sie weisen vielfach Fremdkörper-Riesenzellen auf; jedenfalls fehlt, was ich auf Grund eigener Untersuchungen der mir gütigst von den Autoren überlassenen Präparate bestätigen kann, die Bildung von Tuberkeln, so dass auch die histologische Untersu-

chung bestätigt, was die klinische Beobachtung schon als zweifellos erscheinen lässt: dass wir es hier nicht mit einem tuberculösen Prozess zu thun haben, sondern mit einer Störung *sui generis*.

Was nun die Parasiten anbelangt, so ist hier nun gegenüber der vorhin geschilderten Saccharomycose hervorzuheben, dass, während wir bei jener auf den ersten Blick unzählige Hefen fast in jedem Schnitt und fast in allen Herden, wenn es sich nicht gerade um in Rückbildung begriffene handelt, finden können, wir bei dieser *Oidium-mycose* zwar bei genauem Suchen fast immer die mikroparasitären Gebilde nachweisen, aber in sehr spärlicher Zahl. Entweder innerhalb der Riesenzellen oder innerhalb der Abscesse, ausserhalb der Riesenzellen oder im tiefsten Infiltrationslager finden wir entweder einzelne oder paarweise, manchmal recht deutlich gesprosst erscheinende, fast immer kugelförmige, seltener in mycelartiger Form liegende Gebilde, welche allem Anschein nach im Durchschnitt bedeutend grösser sind als die eigentlichen bei der Saccharomycosis gefundenen Hefen, im übrigen auch eine doppelkonturierte Membran haben meistens eine accidentelle Hülle wie die Hefen. Im Innern pflegen sie auch hier und da ein kernartiges Gebilde aufzuweisen; frei im Epithel scheinen sie nicht vorzukommen, sondern höchstens wiederum in den intraepithelialen Abscessen.

Der Umstand nun, dass bei einer grossen Anzahl der geschilderten Erkrankungen in vollkommenen geschlossenen Herden auch der inneren Organe diese Parasiten sich haben nachweisen lassen, so, dass es schon nach der histologischen Untersuchung ausgeschlossen erscheint; dass es sich hierbei um etwa in saprophytischer Weise in die Gewebe hineingelagerte Mikroorganismen handeln könnte, lässt es meiner Meinung nach als sicher erscheinen, dass die Gebilde die Erreger der geschilderten Krankheit sind. Dass es sich um eine zufällige Combination von Haut-Tuberculose mit solchen Oidien handeln konnte, wie das mehrfach von zweifelnden Gegnern behauptet worden ist, erscheint vollkommen ausgeschlossen, wenn wir bedenken, dass bei sonstiger Tuberculosis cutis verucosa niemals derartige Gebilde gefunden worden sind, abgesehen von den anderen Gründen, die ich vorher schon aufgezählt habe. Es ist nun in einer grossen Anzahl von Fällen gelungen, diese Parasiten zu züchten, und es hat sich hierbei ergeben, dass allem Anscheine nach für die überwiegende Zahl von Fällen—soweit ich es aus Kulturen beurteilen konnte, die mir selbst zur Verfügung gestellt wurden—es sich um einen einheitlichen Mikroorganismus handelt, während andere Mikroben, die mir ebenfalls zur Verfügung gestellt wurden, unter Umständen isoliert wurden, die mir

nicht so ganz einwandsfrei erscheinen, zumal es anscheinend keineswegs so einfach ist wie bei der Saccharomycose, diese im Gewebe ja immerhin nicht so zahlreichen vorkommenden Parasiten zum Wachsen ausserhalb des Körpers zu bringen. Sie wachsen im übrigen auf denselben Nährböden wie die Hefen, gut auch auf Glycerin agar, präsentieren sich meistens in Form eines schimmelpilzähnlichen Rasens mit Luftmycel; andere Formen aber zweifelhaftere, sind entweder mehr äusserlich Hefen ähnlich oder stellen braune, sammtartige Rasen dar. Einzelne dieser Parasiten sollen Zucker vergähren. Diejenigen, welche ich untersucht habe, scheinen dies nicht zu thun. Mikroskopisch setzen sie sich aus feineren oder stärkeren vielfach verzweigten Mycelfäden zusammen, an denen hier und da kurze Seitenglieder hervorsprossen, welche ein od'umähnliches Endglied ausweisen. Dazwischen sieht man zahlreiche hefenartige Gebilde liegen, die auch zum Teil in Sprossung begriffen sind.

Tierversuche mit diesen Gebilden sind bis jetzt nicht so gelungen, dass man sie als absolut beweiskräftig ansehen darf, trotzdem halte ich es im hohen Grade wahrscheinlich, ja so gut wie sicher, dass die gefundenen Parasiten, die Urheber der geschilderten-sagen wir-Oidiummycose sind; indessen müssen wir die Erage noch offen lassen, wie wir die gefundenen Pilze botanisch zu klassificieren haben; keineswegs gehören sie zu den Hefen, vielleicht gliedern sie sich an die Oidien an, deren ganze Stellung ja im botanischen System keine sichere ist; möglicherweise sind sie aber auch zu den Trichophyton-Favus-Pilzen zu setzen, die ja mehr zu den Schimmelpilzen hinentendieren.

Ich bin mit eigenen Untersuchungen über die botanische Frage noch beschäftigt und nicht in der Lage, jetzt schon ein Urtheil abzugeben. Vor der Hand halte ich es deshalb in der That für praktisch, das ganze Gebiet unter dem Namen Oidium-Mycose zusammenzufassen, sie zurückzuleiten auf den ersten von Gilkrist geschilderten Fall, und abzutrennen von der Saccharomycose, welche von der Greifswalder Beobachtung ihren Ausgang nimmt. Es scheint aber, dass diese Oidiummycose, was schon die Zahl der Beobachtungen selbst, wenn man klinisch einen grossen Teil der nicht zuverlässigen absondert, lehrt, eine grössere praktische Bedeutung hat als die Saccharomycosis, welche sehr selten ist und, wie ich schon oben erwähnte, für die menschliche Patologie keine grosse praktische Bedeutung hat. Für unsere Zone scheinen allerdings auch jene Affektionen keine Dignität zu haben, da bisher nur in Amerika die Krankheit zur Beobachtung gelangt ist; woher sie in diessen Ländern auf den Men-

schen gelangt entzieht sich bis jetzt jeder Kenntnis; gelegentlich scheint sie durch Verletzung auf den Menschen übertragen zu sein; einzelne Beobachtungen scheinen dafür zu sprechen, dass sie teils von Tieren, teils vielleicht auch von Getreide, ähnlich wie wir es bei der Actionomy Kosewinw, auf den Menschen, übertragen werden.

Wenn wir nunmehr die in der Natur bisher beobachteten Affektionen, die sich auf Hefen, Oidien resp, denselben nahestehenden Pilze zurückführen liessen, zusammenfassen, so handelt es sich um chronische Infektionskrankheiten, welche meist über Monate und Jahre verlaufen, wenn auch während der Dauer der Krankheit akute Schübe und Verschlimmerungen sich entwickeln können. Das wesentlichste primäre Lokalisationsorgan aller diesser Affektionen mit den geringen zweifelhaften Ausnahmen, in welchen vielleicht Abdominalorgane zuerst erkrankten, scheint wie ich das bereits 1894 hervorgehoben habe, und wie es mir durch die bisherigen Beobachtungen als zweifellos bestätigt zu sein scheint, die Haut zu sein. In einer Anzahl von Affektionen bleibt die Krankheit entweder ganz oder doch sehr lange hier überhaupt lokalisiert, in andern dagegen pflanzt sie sich per continuitatem auf benachbarte Schleimhaut, Knochen, Testikel, kurzum der Haut benachbarte Organe fort und pflegt bei Tieren ansoheinend nur selten, bei Menschen mit geringen Ausnahmen fast regelmässig Metastasen in den inneren Organen zu machen, in den Lungen, den Nieren, der Milz, den Samenblasen, dem Periost, dem Centralnervensystem. In der grössten Zahl führt die Verallgemeinerung des Leidens zum Tode, in andern erscheint es möglich, dass durch eine Kombination mit anderen Affektionen, besonders Tuberkulose, der exitus letalis beschleunigt wird. Bei den eigentlichen Hefeninfektionskrankheiten lassen sich die Mikroben, was auch vielfach bei den später zu erwähnenden experimentell erzeugen Blastomyces der Fall ist, im Blut nachweisen, und zwar finden sie sich einzeln und in kleinen Sprossherden, oft mit deutlicher accidenteller Hülle extracellulär. Die Verbreitung der Krankheit von der Haut in die ferneren Organe geschieht allem Anscheine nach im Wesentlichen aber auf dem Wege der Lymphbahnen. Darauf weisen besonders bei der Saccharomycosis und den Tierinfektionskrankheiten die Hefeninfiltrationen der benachbarten Lymphgefässe und Lymphdrüsen hin, welche besonders bei den Tierkrankheiten der Affektion ein dem Rotz resp. Wurm ein so ähnliches Bild verleihen, dass die Affektion unter dem Namen «Pseudo-rotz» bekannt war und noch heute geführt wird. Die allgemeinen Erscheinungen, welche die Krankheit macht, haben nichts Typisches; Fieber kann ganz fehlen, unregelmässige sehr häufige Fiebersteige-

rungen können im Verlaufe der Krankheit eintreten und weisen allem Anscheine nach auf weitere besonder innere Lokalisationen hin. Beim malignen Verlauf stellt sich allmählig eine allgemeine Macies ein; unter zunehmender Anämie und Kachexie tritt der Tod ein. In wenigen Fällen ist das Leiden anscheinend zur Ausheilung gelangt. Die Ausheilung einzelner lokaler Herde scheint nicht so selten zu sein spontan resp. unter indifferenter äusserer Behandlung. In einzelnen Fällen soll die Verabreichung von Jodkali ähnlich günstig gewirkt haben wie bei Actinomykose der Haut. In den äusseren klinischen Krankheitserscheinungen scheinen nun die durch Hefen resp. Oidien auf der einen Seite und die durch jene zweifelhafte Mikroorganismengruppe, von der wir nicht sicher wissen; ob wir sie mehr zu den Oidien oder den Schimmelpilzen rechnen sollen, hervorgerufen werden, markante Unterschiede zu bestehen. In jenen Fällen handelt es sich entweder um akneähnliche Infiltrate, welche ulceriren und zu flachen und tieferen Geschwüren führen, die ein meist glasiges, mit Krümeln untermengtss mitunter auch eiterähnliches Secret absondern, oder es entstehen Tumoren in der Haut, die dann ulcerieren können und zu ähnlichen Geschwüren die Veranlassung geben. Ganz ähnliche tumorartige Infiltrationen entstehen in den benachbarten Lymphgefässen, die ebenfalls ulcerieren können. Ganz anders ist das Bild bei der andern Krankheitsgruppe. Hier scheint typisch zu sein eine mehr diffuse Infiltration der Haut, an deren Oberfläche es zu kleineren oder grösseren papillären Efflorescenzen kommt, zwischen welche kleine Abscesse eingesprengt sind. Das Ganze ist von einem infiltrierten weichen Rand umgeben, welcher die progrediente Zone der Hautaffektion darstellt. Die Affektion kann central abheilen und peripheriwärts schreite sie vorwärts. Das Sekret der Ulcerationen scheint eine gewisse Aehnlichkeit mit dem vorher geschilderten zu besitzen resp. mehr eitrig zu sein. Inwieweit hier Mischinfektionen mit eitererregenden Mikroorganismen bestehen, ist bisher nicht mit genügender Sicherheit festgestellt. Beim weiteren Fortschreiten auf tiefere Organe kommt es zu schweren Zerstörungen, z. B. des ganzen Auges; bei der Propagation in innere Organe entwickeln sich entweder mehr feste, diffuse, weissgraue oder rötliche Infiltrate oder Herde mit centraler Verflüssigung, mitunter auch mit mehr haemorrhagischer Beschaffenheit, oder es entstehen in dem innern Organen mehr tuberkelähnliche Knötchen. Bei der von Curtis geschilderten Form hat das infiltrierte Gewebe eine mehr sulzige, zum Teil myxosarkomähnliche Beschaffenheit. Die histologische Untersuchung dieser Affektion zeigt nun, soweit es sich um die Hefen affektion handelt, entweder reine diffuse

intensive Infiltration des Gewebes mit Hefen ohne nennenswerte oder mit geringen einfachen entzündlichen Reaktionserscheinungen, während die letzteren in andern Herden, bei denen anscheinend das Wachstum der Parasiten kein so energisches ist, stärker sein können. Es handelt sich teils um eine starke entzündliche Infiltration, an der Randzone entstehen Wucherungen der fixen Bindegewebszellen, gelegentlich Bildung vielkerniger Fremdkörperriesenzellen, welche, dann und wann auch Parasiten in ihrem Leibe enthalten.

In der Haut scheint auch das Epithel in geringerem Grade Proliferationserscheinungen darzubieten, während dies sonst nicht in nennenswerter Weise der Fall zu sein scheint. Vascularisationsvorgänge, wie wir sie bei chronischen infektiösen Entzündungen so häufig sehen, lassen sich nicht feststellen; es handelt sich also im Wesentlichen um eine Mycose mit geringeren oder stärkeren einfachen Entzündungen. Bei der andern Gruppe sind die histologischen Veränderungen in den inneren Organen nicht wesentlich andere. Es handelt sich in erster Linie um Infiltrationen des Gewebes mit Parasiten, die allerdings meist in viel geringerer Anzahl vorhanden sind. Die entzündlichen Erscheinungen der Nachbarschaft event. mit Riesenzenellenbildung sind meistens stärker. In der Haut ist der Papillarkörper, die Cutis und die Tela subcutanea ebenfalls in ganz diffuser Weise von Rundzellen infiltriert, dazwischen findem wir besonders auch wiederum an den Grenzen Wucherungserscheinungen der fixen Bindegewebszellen, und das Ganze pflegt von miliaren Abscessen durchsetzt zu sein. Das Bemerkenswerteste nun und anscheinend Regelmässige, welches uns auch das Verständnis für die klinischen Erscheinungen giebt, ist die hochgradige Wucherung des Epithels, welches in langen Zapfen sich in die Tiefe erstreckt und in toto ausserordentlich verbreitert ist. Diese Verbreiterung betrifft im Wesentlichen die Schleimschicht, in welcher wir auch zahlreiche Mitosen auffinden können. Im Epithellager und in den tiefsten Schichten der Haut finden wir an vielen Stellen eine Anzahl miliarer Abscesse. In diesen Herden, besonders in den Abscessen scheinen nun Fremdkörperriesenzellen ziemlich häufig sich zu finden. Ein ganz markanter Unterschied aber zwischen beiden Krankheitsgruppen, besonders in Bezug auf die Hautaffektion ist das Verhalten der Parasiten. Während bei der eigentlichen Saccharomycosis eine enorme Zahl sich ohne Weiteres nachweisen lässt, muss man in diesen Krankheitsherden lange suchen, bevor man eine oder einzelne der hefenartigen gelegentlich auch in Sprossung begriffenen Mikroorganismen nachweisen kann. In einzelnen Fällen — und ich habe selbst solche Präparate durchmustert, in denen sonst das klinische

Bild genau der beschriebenen Affektion entspricht, liessen sich keine Parasiten nachweisen, trotzdem sie einige Male sich aus den Affektionen züchten liessen. Die auf den Kulturen in der früher geschilderten Weise wachsenden ausgedehnte Mycelien bildende Pilze haben im Gewebe wesentlich Hefenformen, sie scheinen aber im Durchschnitt grösser als die eigentlichen Hefen zu sein; sie liegen meistens frei und nicht innerhalb von Riesenzellen.

In einzelnen Fällen glaubten die Autoren auch histologisch eine Kombination teils mit Tuberkulose teils mit Syphilis festgestellt zu haben. Diese Fälle erscheinen überhaupt fraglich, teils ob wirklich eine solche Kombination vorlag, teils ob die gefundenen mikroparasitären Gebilde überhaupt eine aetiologische Bedeutung haben. Was den histologischen Verlauf der Rückbildung der Affektion betrifft, wie man sie sowohl bei der Saccharomycose wie auch bei der andern Krankheitsgruppe ja gelegentlich beobachten kann, so markiert sie sich in einer Abnahme der Parasitenmenge, welche ihre normale Gestalt verlieren, Sichelgestalt und andere Formen annehmen, schliesslich zu Grunde gehen; und es kommt zur Narbenbildung. Alles in allem handelt es sich also bei den geschilderten Affektionen um eine durch das Eindringen der Mikroorganismen entstehende Mycose mit geringeren oder stärkeren Entzündungserscheinungen ohne specifischen Charakter.

Was die Eingangspforten des Krankheitsgiftes betrifft, so habe ich schon mehrfach betont, dass ich im Wesentlichsten die Haut verantwortlich machen möchte; und ich habe im Gegensatz zu anderen Autoren, denen der experimentelle Beweis hierfür nicht geglückt ist, auf dem Strassburger Dermatologencongress bereits eine grosse Anzahl von Tieren vorgezeigt, bei denen es gelungen war, durch oberflächliche Infektion der Haut mit Hefen eine Blastomycose zu erzeugen. Auch dafür, dass, was vielleicht das Verständnis für andere Eintrittspforten bilden kann, habe ich experimentell den Nachweis bringen können und dies bereits 1897 erwähnt in dem in der Medicinischen Gesellschaft gehaltenen Vortrage. Auch für die endemischen und epidemischen Tierkrankheiten ist nach Ansicht der Tierärzte durch Uebertragung der Mikroorganismen durch Geschirr, durch Futtermittel, Heu etc. auf die Haut resp. die Schleimhaut der oberen Luftwege wohl die Infektion zu erklären.

Nachdem nun die Aufmerksamkeit darauf gelenkt war, dass es pathogene Sprosspilze giebt, lag es natürlich sehr nahe, unter den vielen bekannten Arten Umschau zu halten nach der Richtung, ob sich vielleicht unter ihnen krankmachende Schädlinge finden; teils

untersuchte man die irgendwo in der Natur auffindbaren wilden Hefen, teils die im tierischen und menschlichen Organismus an Punkten gefundenen, an denen sie nicht oder nicht mit Sicherheit als Krankheitserreger angesehen werden konnten, teils suchte man unter den im System bereits eingereihten Formen über deren Pathogenität Aufschluss zu erhalten. Der erste Autor, der nach dieser Richtung erfolgreiche Untersuchungen angestellt hatte, war Sanfelice, welcher aus Fruchtsäften eine Hefe isolierte, die er *Saccharomyces neoformans* nannte, welche, auf Tiere, und zwar Meerschweinchen, Mäuse, Ratten, Kaninchen, Hunde und Hühner verimpft, Krankheitserscheinungen und Tod hervorrief. Bei Ratten, Mäusen, Meerschweinchen entstehen nach 7 bis zu 30 Tagen, 2 Monaten, bei Kaninchen und Hühnern nach längerer Zeit in der Lunge, der Milz, auf dem Zeritoneum, in der Leber und im Nervensystem tuberkelähnliche Knötchen, die im Wesentlichen aus Hefen sich zusammensetzen; das Gewebe reagiert mit einfachen Entzündungserscheinungen. Aus den Herden lassen sich die Hefen wiederum züchten, die Parasiten bekommen im Tierkörper eine den früher geschilderten analogen Membran. Bei diesem Parasiten verkalkt gelegentlich die Kapsel. Später hat Sanfelice, wie die Angabe lautet, aus einem Sarkom eines Rindes eine Hefe isoliert, welche in ähnlicher Weise bei Tieren krankmachend wirkt. Die zweite ausführliche Arbeit über den Gegenstand stammt von Lydia Rabinowitsch, welche 50 Hefensorten untersuchte und dabei sieben Formen feststellte, welche, auf Tiere verimpft, pathogene Eigenschaften hauptsächlich für weisse Mäuse, in einem Falle auch für Kaninchen entfalteten, während Meerschweinchen sich refractär erwiesen. Die Erscheinungen, welche die Autorin beobachtete, waren entweder eine geringgradige Eiterung oder—und das ist das Wesentlichste—eine Art blastomycotischem Septicaemie, hervorgerufen durch ein Wachstum der Hefen wesentlich im Blut. Eine eigentliche Blastomycose mit Gewebsinfiltrationen liess sich hierbei nicht feststellen; die Tiere starben in einer Zeit, die variiert zwischen 18 Stunden bis zu ca. 19 Tagen. Man findet dann zahlreiche Hefen im Blut, gelegentlich auch tuberkelähnliche Knötchen, beispielsweise in den Nieren, die sich aus Hefen zusammensetzen ohne wesentliche sonstige anatomische Veränderungen. Die Hefen sollen nach Angabe der Autorin nicht die Kapselbildung zeigen, welche sonst bei pathogenen Hefen zur Beobachtung gelangen. Ganz ähnliche Befunde habe ich selbst erzielt mit Parasiten, die sich aus den Hefen württembergischer Landweine züchten liessen.

Aus der Lunge eines Meerschweinchens haben Mafucci und Sirleo eine Hefe isoliert, welche in ihren Wirkungen klinisch und histolo-

gisch analog ist der Wirkungsweise des von Sanfelice dargestellten *Saccharomyces neoformans*; sie ist hauptsächlich für Meerschweinchen pathogen. Nach den Nachuntersuchungen, die ich mit dieser Hefe angestellt habe, ergibt sich, dass sich bei Verimpfung derselben in die Haut Infiltrate und Ulcerationen hervorrufen lassen, von denen aus dann eine Infektion der nächstgelegenen Lymphdrüsen erfolgt; es bilden sich in den inneren Organen, der Milz, der Lunge, der Pleura, dem Peritoneum tuberkelähnliche Eruptionen, hin und wieder besonders auch in der Lunge, in einem Fall in einer Nebenniere grössere sarkomähnliche Infiltrate, welche aber im Wesentlichen aus Hefen bestehen. Daneben finden sich geringe entzündliche Reaktionserscheinungen in dem befallenen Gewebe. Fast immer lassen sich Hefen im Blute nachweisen. Ich selbst habe dann in chronischen Cervicallfluor als Nebenbefund eine Hefe gefunden, die sich für Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen als pathogen erwies und in ihren Wirkungen analog war den eben geschilderten, bei Mäusen in der Hauptsache eine blastomycotische Septimacemie, bei Kaninchen und Meerschweinchen eine Blastomycose der geschilderten Form hervorrief. Ich habe ferner in den Schuppen des Ekzema seborrhoicum zwei Mal Arten nachweisen können, welche sich für Mäuse pathogen zeigten in gleicher Weise wie die von Frau Lydia Rabinowitsch dargestellten pathogenen Sprosspilze. Casagrandi und Nescadimenko haben mit anderen Hefen experimentiert und feststellen können, dass sie bei Mäusen, Kaninchen, Ratten, Meerschweinchen, Hühnern, teils lokale Eiterungen hervorriefen, teils eine Septicaemie erzeugten, teils Knötchen analog den früher geschilderten im Wesentlichen aus Hefen sich zusammensetzenden, die zum Teil eine eiterartige Einschmelzung ihres Centrums aufweisen. Es sind nun ausserdem an verschiedenen Fundstätten Hefen aufgefunden worden, welche sich in ganz analoger Weise für Tiere pathogen erwiesen, teils handelt es sich um bekannte, teils um unbekannte Hefensorten. Es erscheint überflüssig, auf jede einzelne dieser Untersuchungen, die man allem Anscheine nach in ausserordentlicher Weise, wenn das grosse Reich der Hefen durchforscht, variiren kann, hier aufzuzählen.

Diese Untersuchungen haben nichts Neues ergeben, sondern haben die am Anfang der ganzen Hefenforschungen gemachten experimentellen Untersuchungen in vollem Umfange bestätigt. Es geht aus diesen Untersuchungen hervor, dass es teils unter den bekannten Hefen Formen giebt, teils nicht sicher rubricierbare Sorten, welche auf Tiere verimpft, die Tiere krank machen und töten können. Die hierbei auftretenden Erscheinungen lassen sich trennen, wie ich das bereits in

meinem in Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge erschienen Aufsätze über den Gegenstand hervorgehoben habe, in eine blastomycotische Septicaemie, die sich hauptsächlich bei kleineren Tieren, Mäusen, entwickelt und darin besteht, dass entweder gar keine oder nur geringe der Eiterung ähnliche Reaktionserscheinungen des Gewebes am Orte der Einimpfung sich entwickeln, aber die Hefen im Blute und den Gewebssäften wachsen und hierdurch die Tiere töten, teils eine richtige Blastomycose erzeugen, ähnlich den bei Menschen und Tieren in der Natur zur Beobachtung gelangten Erkrankungen, indem sich meistens lokal eine Hefeninfiltration des Gewebes entwickelt am Orte der Impfung, welcher unter günstigen Verhältnissen sich zurückbilden kann, und es tritt dann Heilung mit Narbenbildung ein; oder entsteht wie meistens neben der lokalen Erkrankung eine Verschleppung der Parasiten in die Lymphbahnen und Drüsen, auch in diesen der früher geschilderten ganz analoge klinische und histologische Veränderungen hervorrufend; es entsteht eine Infektion des Blutes und der inneren Organe, wobei sich entweder tuberkelähnliche Knötchen oder diffuse Infiltrationen des Gewebes mit Hefen entwickeln. Histologisch handelt es sich um eine Mycose mit geringen entzündlichen Reaktionsvorgängen ohne nennenswerte Beteiligung epithelialer Zellen; in manchen Fällen tritt Heilung ein, meistens gehen die Tiere nach Wochen und Monaten unter den Erscheinungen des Marasmus zu Grunde. Ich habe speciell versucht experimentell mich über die Bedeutung der Eingangspforten für das Krankheitsgift zu orientieren und habe dabei feststellen können, dass aus durch subkutane und intraperitoneale Injection, am leichtesten von der Haut aus durch cutane oder subcutane Einverleibung, immer aber mit Verletzungen der Haut sich die Krankheit erzeugen liess. In gleicher Weise gelang es auch von der Schleimhaut des Mundes, der Nase, von der Conjunktiva aus; vom Darm aus gelang es nur einmal und hier nur, indem künstliche Verletzung des Darmes hervorgerufen wurde.

Dagegen war es nicht möglich, etwa durch Inhalation von den Luftwegen aus die Krankheit zu erzeugen, wohl aber durch direkte Injection in die Blutbahn, die hierbei zu Stande kommenden Infektionen unterschieden sich nicht von den vorher geschilderten Erscheinungen. Ich möchte nur noch hervorheben, dass die experimentelle Erzeugung von periostalen Knochenaffektionen, wie sie in der Natur mehrfach beobachtet sind, sich nicht hervorbringen liess; auch ein Hineinwachsen in Gefässwände mit daraus folgenden consecutiven Erscheinungen konnte ich nicht hervorrufen. Dagegen möchte ich hier nicht unerwähnt lassen, dass bei diesen meinen experimentellen Versuchen auch

die embolische Entstehung von Hautblastomycose bei interner Einverleibung zur Beobachtung gelangt ist, und dass ferner auch von der peritonealen und pleuralen Höhle aus sich Blastomycose erzeugen liess. Bemerkenswert war eine Beobachtung, bei welcher im Peritoneum tuberkelähnliche Knötchen eine ziemlich reichliche Endothelwucherung erkennen liessen, und in einem Falle bei einem Meer-schweinchen wahrscheinlich durch Verlegung der Chylusbahn durch die ganz enormen in folge von Hefeninfiltrationen geschwellte Drüsen ein Ascites chylosus entstanden war, wie er sich auch bei der Beobachtung von Corcelli und Frisco, die vorher bereits erwähnt ist, gezeigt hat. Die experimentelle Untersuchung, welche ich selbst ausgeführt habe, bezieht sich fast ausschliesslich auf richtige Hefen. Tierversuche, die ich mit den von amerikanischen Forschern gezüchteten oidienartigen Hefen bisher ausgeführt habe, haben bislang nur ein sehr geringes Ergebnis gehabt, sodass es nach den bisherigen Erfahrungen zweifelhaft erscheint, inwieweit diese Mikroorganismen für Tiere konstante pathogene Eigenschaften haben; gelegentlich liessen sich bei Mäusen und, wie von anderen Forschern berichtet wird, auch bei anderen Tieren interne Oidien—Lokalisationen analog den bei Menschen gemachten Beobachtungen nachweisen. Der Umstand, dass bei Tieren demgemäss bis jetzt wenig mit diesen Mikroorganismen sich feststellen liess, trägt wohl mit die Schuld daran, dass ihre Pathogenität überhaupt bis jetzt von vielen Forschern noch nicht völlig anerkannt ist, trotzdem, wie ich oben auseinandergesetzt habe, eine Reihe von Befunden für ihre ätiologische Bedeutung sicher sprechen.

Ich komme nunmehr zum letzten Kapitel dieses grossen Forschungsgebietes—zu demjenigen Gebiete, das, wenn es eine grössere Ausbeute gegeben hätte als es leider der Fall ist, der ganzen Frage eine viel grössere praktische Bedeutung verschafft hätte, als sie, wie wir wohl heute sagen können, nach den sicheren Resultaten hat: das ist die Beziehung der Hefen zu anderen bekannten, aber in ihrer Aetiologie noch nicht erforschten Affektionen, in erster Linie den malignen Geschwülsten. Ich gehe auf die anderen Krankheiten, zu denen man die Hefen in aetiologische Beziehung hat bringen wollen, nicht weiter ein, ich erwähne nur, dass man die Taubenpocken, die Syphilis, die Tonsillar-Hypertrophie, das Molluscum contagiosum, das Aknekeloid hier hat unterbringen wollen. Es würde zu weit führen, wenn ich hier auf alle fast jedem geübten Untersucher ohne Weiteres auf der Hand liegenden Einwände eingehen wollte, die man gegen diese Annahmen machen kann. Es ist nach keiner Richtung der Beweis auch nur im Entferntesten erbracht worden, dass bei diesen Affektionen Hefen

eine aetiologische Bedeutung haben. Schwieriger und verlockender dagegen lagen die Verhältnisse bei den malignen Tumoren und selbst heute sind noch nicht alle Autoren davon überzeugt, dass man die Sprosspilze ganz aus der Liste der zu diesen Geschwülsten in Beziehung zu setzenden Krankheitskeime zu streichen habe. Es waren im Wesentlichen zunächst die Formähnlichkeit der bei malignen Geschwülsten, besonders Carcinom, gefundenen Zellenschlüsse, welche zu der Vermutung führten, dass wir es hier mit Hefen zu thun hätten. Hatte doch schon Russel die Möglichkeit, dass die von ihm beobachteten, seitdem ja in den verschiedenartigsten Affektionen aufgefundenen runden Körperchen Hefen sein, betont. Der Erste, welcher mit Nachdruck und auf Grund ausgedehnter Untersuchungen glaubte zu der Ueberzeugung gelangen zu müssen, dass die Hefen zu diesen Gebilden in homologe Beziehung zu setzen sind, war Sanfelice. Er glaubte vor allem, dass die von ihm mit *Saccharomyces neoformans* erzeugte Affektion, über die ich oben berichtet habe, nicht in das Gebiet der einfachen Entzündungen, sondern das der maligne Geschwülste gehörte. Besonders erschienen ihm auch die mit diesen Hefen in den Mammis von Hunden hervorgerufenen zweifellos entzündlichen, zum Teil vielleicht auch das Epithel betreffenden Reaktionen diese Bedeutung haben.

Er hat seine Versuche dann noch in verschiedener Weise modificiert, hat die Hefen verschiedenfach, besonders durch den Körper von Hunden gejagt, um sie auf diese Weise gewissermassen an den Organismus zu gewöhnen, und glaubte dann die bei diesen Tieren durch Hefen erzeugten lokalen Herde als Geschwulstbildung deuten zu müssen, während zweifellos auch diese einfache Entzündungsherde bildeten. Derselbe Autor hatt dann bei Hunden und Katzen, bei denen die Infektion milde verlief, nach Monaten in den Geweben Körperchen aufgefunden, die er glaubte den Russel'schen Körperchen gleichsetzen zu müssen. Wer sich viel mit der Wuchsform der Hefen in den tierischen Geweben beschäftigt hat, der wird Busse ohne Weiteres beistimmen, dass es sich hier um degenerierte Formen gehandelt hat, wie wir sie bei typischer Blastomycose häufig in solchen Herden finden, welche der Heilung zustreben. An zwei Hunden hat Sanfelice teils im Hoden teils in der Mamma nach der Einimpfung seines *Saccharo myces neoformans* Tumoren in chronischer Weise entstehen sehen, welche in ihrem histologischen Bau Adenom resp. Adenocarcinom ähnlich sehen. Allein auch diese Beobachtungen, bei denen es möglicherweise sich um starke Reaktionsvorgänge im Epithel handeln kann, wie wir sie ja auch bei der Blastomycose früher gelegentlich beschrieben haben, sind

einsteils, da auch andere Irritationen bei diesen Tieren ausgeführt worden sind, vielleicht nicht allein auf Hefen zurückzuführen, ferner aber ist nicht einmal der ganz sichere Beweis ihrer carcinomartigen Natur erbracht, weil wir keine echten Metastasenbildungen beschrieben finden, welche gerade für solche Beobachtungen doch verlangt werden müssen. Die wertvollen Untersuchungen des um die ganze Hefenforschung sehr verdienten Autors haben, wie aus diesem kurzen Resume hervorgeht, keineswegs den Beweis geliefert, dass Hefen Carcinome erzeugen können, auch nicht, dass die in den Carcinomen gefundenen Zelleinschlüsse in Analogie zu Hefen zu setzen sind; trotzdem haben, wie es in der Natur der Sache liegt, gerade diese mit grosser Ueberzeugung und auf Grund ausgedehnter Versuche vorgebrachten Anschauungen eine Anzahl von Autoren in dasselbe Fahrwasser geführt. Ich erwähne hier besonders Roncali, Leopold, Aievoli, Binaglis u. a. Roncali hat (wie bereits oben erwähnt) aus einem ulcerierten Adenocarcinom des Darms, und zwar des Kolons eine Hefe gezüchtet und sie auch im Gewebe nachgewiesen, von welcher er annimmt, dass sie in aetiologische Beziehung zu dem Carcinom zu setzen ist; allein die Hefe hat bei Tieren nichts anderes erzeugt, als was wir bei den oben geschilderten Experimenten haben nachweisen können: einfache entzündliche Reaktionen und eine Mycose. Der sicherste Weg naturgemäss zur Erforschung der Frage, ob die Hefen für die Genese des Carcinoms eine Bedeutung haben, war, die malignen Tumoren selbst nach dieser Richtung hin histologisch und kulturell zu untersuchen. Dieses ist in zahlreicher und ausgedehnter Weise geschehen. Ich erwähne hier nur Busse, Mafucci und Sirleo, Roncali, Bonome, Leopold, Plimmer. Ich selbst habe schon im Beginn der ganzen Forschung nach derselben Richtung Untersuchungen angestellt; es erscheint mir aber selbstverständlich, dass man sich hierbei nur an die nicht ulcerierten Geschwülste halten darf, wie bei jeder anderen bakteriologischen Frage, bei der es darauf ankommt, Mischinfektionen auszuschliessen. Ich kann auf Grund meiner eigenen Untersuchungen nur sagen, dass ich in geschlossenen Carcinomen und Sarkomen niemals Hefen habe nachweisen können, dass ich histologisch eine Analogie der Zellschlüsse mit Hefen schon deswegen nicht habe auffinden können, weil Erscheinungen von Sprossungen, wie wir sie bei der Blastomycose im Gewebe ja ausserordentlich häufig finden, sich mir niemals gezeigt haben, vor allem aber kulturell alle Versuche negativ waren. Wenn wir nun die Untersuchungen anderer Forscher durchmustern, die zum allergrössten Teile an ulcerierten Carcinomen ausgeführt worden sind, so ist hier-

bei die innerhin interessante Thatsache festgestellt worden, dass gar nicht so selten aus solchen Tumoren sich Hefen züchten lassen, von denen einige sogar für Tiere als pathogen sich erwiesen. Die meisten dieser Autoren legen diesen Befunden auch keine wesentliche Bedeutung bei. Wenn es auch möglich erscheint, dass die Hefen, wenn sie ins Carcinom eindringen, durch die dadurch gesetzte Irritation das Wachstum beschleunigen, so weisen ihnen doch die meisten eine nicht für die Genese des Carcinoms aetiologische Rolle zu; jedenfalls können diese an ulcerierten Carcinomen gewonnenen Resultate wissenschaftlich überhaupt nicht verwertet werden. Der eifrigste Verfechter der Anschauung, dass die Hefen für die Entstehung von Carcinom eine ätiologische Rolle spielen, ist neuerding Leopold geworden, welcher aus Ovarialcarcinomen, ulcerierten und, wie er angiebt, auch geschlossenen, Hefen hat mit den gewöhnlichen Methoden züchten können, die er auf Tierversimpfte und diesich zum Teils als für dieselben pathogen erwiesen; ja Leopold glaubte mit denselben bei Tieren zum Teil wirkliche Geschwülste erzeugt zu haben die aber nach der histologischen Beschreibung sich zweifellos als riesenzellenreiche entzündliche Reaktionen erweisen, wie wir sie selbst beobachteten und wie sie andere beschrieben haben. Ebenso wenig haben die Implantationen, welche Leopold mit Krebs ausführte, zu einem Resultat in der geschilderten Richtung geführt.

Ich möchte zum Schlusse nur noch anführen, dass man auch mit vergleichenden histologischen Untersuchungen—besonders hat dies Gilkrist und Pelagatti gethan—sich darüber hat Klarheit zu verschaffen gesucht, inwieweit Hefen und Zelleinschlüsse, Russel'sche Körperchen in Beziehung zu einander zu setzen sind, inwieweit sie ferner zu den als Protozoen und Molluscum-Körperchen beschriebenen Gebilden event in Homologie gesetzt werden können. Diese Autoren sind hierbei ebenfalls zu negativen Resultaten gelangt, was ja aber allerdings nicht als ein sicherer Beweis ins Feld geführt werden kann, weil lediglich Kultur und Impfung uns hierüber sicheren Aufschluss geben können.

Eine eingehende Untersuchung nach dieser Richtung hin, welche noch zum Schluss Erwähnung verdient, ist die Arbeit von Exner und Petersen, und eine ausgedehnte Studie von Sternberg über die durch pathogene Hefen im Tierkörper gesetzten Veränderungen. Beide Autoren bringen eine eingehende Bestätigung dessen was die vielen vorhergehenden Untersuchungen schon zur Genüge festgestellt haben, dass diese Mikroorganismen im Tierkörper nur Entzündungen und nichts hervorrufen, was an Geschwülste erinnert. Wir müssen deshalb zu dem Schluss kommen, dass nicht der geringste

Beweis dafür erbracht ist dass Blastomycosen Erreger maligner Geschwülste darstellen, ja es widerspricht der ganze Aufbau derselben, besonders der Carcinome vollständig dem, was als Wirkung dieser Parasiten im Tierkörper durch zahlreiche Forschungen sichergestellt ist, sodass ich es, nachdem so zahlreiche Untersuchungen, wie ich glaube, negative Resultate ergeben haben, für aussichtslos halte, dass wir auf diesem Wege zu einer Kenntnis der Ursache der bösartigen Geschwülste gelangen. Dagegen möchte ich anhangsweise hier zum Schluss meiner gesamten Auseinandersetzungen erwähnen, dass in der Litteratur bereits einzelne Affektionen bekannt geworden sind, welche man als Protozoeninfektion gedeutet hat und von denen ich glaube, dass sie als Heefekrankheiten resp. vielleicht Oidienmycose zu deuten sind. Es gehören hier einige von amerikanischen Autoren beobachteten Krankheitsfälle, die auch in ihrem klinischen Verhalten sehr der Oidiummycose nahe kommen. Ganz besonders aber ist ein von Posadas geschilderter Fall, der sehr ähnlich der Greifswalder Beobachtung ist und von diesem Autor als Protozoenkrankheit mitgeteilt wird, wohl Hefeninfektion zu deuten. Es ist dem Autor gelungen, die Krankheit auf Affen zu übertragen und hierdurch eine der typischen Blastomycose sehr ähnliche zum exitus führende Krankheit zu erzeugen. Ich glaube deshalb, dass nach dieser Richtung hin und wieder sich eine Affektion als Sprosspilz-Krankheit wird aufklären lassen, die sonst nach ihrem histologischen Verhalten, besonders der darin gefundenen Parasiten, leicht als Protozoeninfektion gedeutet wird.

Das was ich bisher von den durch Hefen und ihnen nahestehenden Mikroorganismen im Körper hervorgerufenen Läsionen geschildert habe, bezog sich teils auf Zersetzungen vom Körper gelieferter Secrete, und vor allem lokale Gewebsveränderungen, die teils in eiteähnlichen Absonderungen, teils in Infiltrationen mit Sprosspilzen, teils in Entzündungen bestanden und die wir unter den Namen Blastomycose zusammenfassen. Ich habe bereits ausserdem hervorgehoben, dass es daneben eine sogenannte blastomycetische Septicaemie giebt, worunter wir ein energisches Wachstum der Sprosspilze im Blute und in den Gewebssäften und dadurch hervorgerufene Krankheitsercheinungen resp. Tod zusammenfassen, ohne dass überhaupt oder nennswerte lokale Veränderungen zu Stande kommen. Ich habe bereits in meiner ersten ausführlichen Publikation über den Gegenstand diese Blastomycose an die Seite gestellt. Es handelt sich allerdings im Wesentlichen um ein bei experimenteller Untersuchung entstehendes Krankheitsbild, vorzugsweise bei kleinen Versuchstieren-Mäusen-; eine Reihe von Sprosspilzen, teils solche, welche bei anderen Tieren eine wirkliche Blasto-

mycose erzeugen, teils Arten, die nur für Mäuse pathogen sind, rufen bei diesen Tieren in kleineren oder grösseren Mengen eingeführt eine Septicaemie hervor, welche meistens in wenigen Tagen zum Tode führt.

Wesentlich, bei experimentellen Untersuchungen hat sich nun ergeben, dass ein solches Wachstum der Hefen im Blut ausserordentlich häufig neben den anderen Krankheitserscheinungen zu konstatieren ist. Auch in dem Greifswalder Fall konnte ich die Parasiten im Blute nachweisen; dagegen ist bisher weder bei Menschen noch bei Tieren eine derartige Blutinfektion neben Blastomycose, soweit ich es überschauen kann, zur Beobachtung gelangt, um sie als eigentliche blastomycotische Septicaemie anzusprechen. Nach den bisherigen Beobachtungen lässt sich deswegen nicht mit Sicherheit behaupten, dass die Schwere der allgemeinen und experimentell erzeugten blastomycotischen Infektionen beobachten, etwa auf eine derartige Verallgemeinerung des Krankheitsprozesses, wie wir sie beispielsweise bei einer Reihe von Streptococci-Infektionen ja so häufig beobachten, vorliegt. Und dies führt uns dazu, darüber zu sprechen, inwieweit der Blastomycotien-Infektion ausser den geschilderten Läsionen vielleicht auch chemische oder sonstige Veränderungen der Gewebssäfte, besonders des Blutserums entstehen, wie wir sie bei andern Infektionskrankheiten, kennen.

Es liegt diese Betrachtung gerade bei den Hefen ausserordentlich wirkungsfähigen pflanzlichen Keimen zu thun haben.

Nach dieser Richtung sind nun unsere bisherigen Kenntnisse so gut wie negativ. Ich habe selbst versucht zu sehen, ob vielleicht im künstlich diabetisch gemachten Organismus Hefen besondere Veränderungen nach dieser Richtung hervorrufen, habe bei meinen damaligen Versuchen aber nicht feststellen können.

Auch Versuche nach der Richtung, ob vielleicht sonst nicht pathogene Hefepilz im künstlich diabetisch gemachten Organismus Existenzbedingungen finden, habe ich bei meinen diesbezüglichen an der Breslauer Klinik gemachten Beobachtungen, die allerdings nicht sehr umfangreich waren, nicht feststellen können. Die Möglichkeit müssen wir immerhin ins Auge fassen; und von Interesse hierfür ist eine neuerdings von Ehrmann gemachte Beobachtung am Menschen.

Hier bekam ein diabetischer, Arbeiter, welcher in einer Hefenfabrik beschäftigt war, zahlreiche Pusteln an der Haut, in welchem Ehrmann Hefen fand; und er konnte feststellen, dass durch Verimpfung diesser Hefen in die Haut desselben Patienten, wieder von neuem Pusteln sich bildeten, während diesselben Hefen in der Haut nicht diabetischer Menschen wirkungslos blieben. Ich glaube, dass gerade an

diesen Punkten in der Hefenforschung vielleicht noch neues festzustellen wäre, während sie nach anderen Richtungen hin im Wesentlichen erschöpft zu sein scheint. Was sonstige Allgemeinveränderungen betrifft, so habe ich bei meinen zahlreichen experimentellen Versuchen nicht festgestellt, dass eine Immunität besteht, sondern habe es nicht so selten beobachtet, dass Tiere, welche eine Infektion überstanden hatten, bei einer zweiten Infektion in gleicher Weise erkrankten; sonstige allgemeine Symptome scheinen die Hefen nicht mit Sicherheit hervorzurufen, obgleich auch hierfür noch nicht sicher feststeht, ob ursächlich dabei nicht zum Teil Mischinfektionen in Betracht kommen. Dagegen pflegt bei lang dauernder Infektion eine Cachexie sich auszubilden und Anämie, die wohl als eine direkte Folge der Infektionskrankheit aufzufassen ist. Neuerdings ist auch von Macfadien untersucht worden, ob das Serum mit Hefen infizierter Tiere Agglutinationsvorgänge in den Kulturen der Hefen hervorruft-angeblich mit positivem Ergebnis. Mehrere Forscher haben die Blastomycose dazu benutzt, um die natürlichen Schutzkräfte des Organismus gegen eingedrungene Mikroorganismen, denen gegenüber diese Hefen eine natürliche Immunität besitzen, zu prüfen. Es sind hier zu erwähnen Jona, Gilkrist, Schattenfroh, Skchiwan im Laboratorium von Metschnikoff. Während einzelne Autoren glaubten, dass die Säfte des Körpers, besonders das Blutserum, die Hefen vernichten, widerspricht Schattenfroh auf Grund seiner Untersuchungen dieser Annahme und Skchiwan kommt zu dem Resultat, dass wohl die Phagocyten die Vernichtung der Hefen bewirken, da er beobachtete, dass zweifellos lebende Hefen von Phagocyten aufgenommen wurden. Neuerdings hat man dann versucht, die Hefen therapeutisch im Organismus zu verwerten: so hat Theodor Landau Injektionen von Hefen in die Vagina bei Fluor empfohlen.

Hauptsächlich von französischer Seite ist die innere Darreichung von frischer Hefe, neuerdings von anderer Seite auch von Hefenderivaten und in bestimmter Weise präparierten Hefen empfohlen worden gegen Furunkulose. Die interne Verabreichung frischer Hefe gegen Furunkulose scheint in der That in einer Reihe von Fällen nicht wirkungslos zu sein, keineswegs handelt es sich aber hier um eine sichere therapeutische Wirkung. Die geschilderten Effekte der Hefen lassen sich durch Wirksamkeit derselben im Organismus nicht ohne Weiteres leicht erklären. Manche Autoren nehmen an, dass, besonders wenn es sich um Furunkulose bei Diabetikern handelt, vielleicht der im Darm vorhandene Zucker durch die Hefen dort bereits zersetzt, hierdurch die cirkulierende Zuckermenge herabgesetzt wird und so

vielleicht die Disposition für Furunkel vermindert. Ob die von den Hefen sonst gelieferten Stoffwechselprodukte nach dieser Richtung in Betracht kommen, ist nicht zu sagen und führt uns in das Gebiet reiner Hypothese. Jedenfalls scheint mir das, worauf in der ganzen Hefenforschung neben weiteren klinischen Beobachtungen naturgemäss noch das Augenmerk zu richten ist, die mehr chemische Seite der Frage sein, deren Erforschung möglicherweise noch etwasersprießliches liefern kann.

Ich fasse also das Wesentliche in Bezug auf die durch Hefen im Organismus hervorgerufenen Veränderungen in folgende Sätze zusammen:

1) Es giebt für Tiere und Menschen pathogene Hefen und Oidien und den letzteren nahestehende Mikro-Organismen.

2) Dieselben sind entweder Oberflächen.—Parasiten, wachsen in den Oberenschichten der Schleimhäute, in den Secreten und können hierdurch katarrhalisch Affektionen hervorrufen.

3) Sie können in die Gewebe selbst eindringen und rufen hierbei Entzündungen hervor, welche im Wesentlichen den mesodermalen Anteil der Körpergewebe betreffen und besonders bei den eigentlichen Hefen, in etwas höherem Grade bei den zwischen Oidien und Schimmelpilzen stehenden Parasiten auch das Epithel zur Proliferation anregen, die sich aber immer innerhalb der Grenzen hält, die wir bei Entzündungen beobachten, und niemals zur wirklichen Geschwulstbildung führt.

4) Die Sprosspilze stehen in keiner aetiologischen Beziehung zu den malignen Tumoren.

5) Auch zu anderen bekannten Krankheiten können sie sich in aetiologische Beziehung gebracht werden; es erscheint höchstens möglich, dass einzelne seltene Erkrankungen, die als Protozoen gedeutet werden, Sprosspilzen ihre Entstehung verdanken.

«UN DERNIER EXAMEN DES CAS CONSTATÉS DE BLASTOMYCOSE CHEZ L'HOMME».

Communication de Mr. A. BUSCHKE (Berlin).

On a constaté environ quarante cas de blastomycose chez l'homme, au sujet desquels les journaux de médecine ont publié des rapports plus ou moins détaillés. Dans tous ces cas, c'est la peau qui se trou-

vait spécialement attaquée et ce sont les lésions du tégument qui, dans une grande mesure, ont excité jusqu'ici l'intérêt des pathologistes et des cliniciens. Environ vingt des cas traités dans ces rapports se sont trouvés sous l'observation plus ou moins constante de mon collègue, le docteur Frank Hugh Montgomery ou sous la mienne, pendant des périodes de temps variant de quelques mois à trois ou quatre années.

Les cas que nous avons étudiés ont donné matière à plusieurs mémoires dont il est fait mention dans la bibliographie ci-jointe qui comprend aussi les contributions des autres auteurs sur ce sujet. L'article du docteur Montgomery, publié dans le «*Journal of the American Medical Association*» en date du 7 juin 1902, présente un résumé de nos observations personnelles jusqu'à cette date.

Nous nous sommes efforcés d'établir une représentation clinique des lésions de la peau humaine attaquée par la blastomycose telle, que l'apparence générale de la peau puisse provoquer la recherche des organismes effectifs qui se trouvent présents. Nous avons tâché d'établir en réduisant au minimum l'erreur possible, les différences caractéristiques qui existent entre la blastomycose de la peau et les maladies avec lesquelles, d'après notre propre expérience, ces lésions peuvent être confondues; par exemple: la tuberculose cutanée. Nous avons essayé de reproduire la condition clinique que la papule ou la papulopustule verruqueuse, croissant à sa circonférence, ou s'étendant sur la surface atteinte par le développement et l'inclusion de «satellites» dans son voisinage, tend à produire éventuellement une surface morbide de tégument, circonscrite d'une manière déterminée, comprenant des projections papillaires soit sèches et recouvertes d'une croûte, soit humides et purulentes, présentant la granulation exubérante usuelle en pareil cas avec des éléments peut-être plus fleuris, plus gros et plus lobés.

Sur des surfaces plus sèches, telles que la figure, les lésions présentent tantôt l'apparence d'une surface plus desséchée, moins activement granulée, tantôt des tumeurs sessiles variant de la grosseur d'un œuf de pigeon à des tumeurs en boules irrégulières; ou encore, d'autres sortes de surfaces se forment, qui rappellent par leur apparence les traits caractéristiques de la tuberculose verruqueuse. Dans presque tous les cas, les bords de la surface attaquée ou de la tumeur présentent une apparence des plus caractéristiques. Ces bords sont formés d'une espèce de bourrelet de un à trois millimètres et plus encore de largeur, d'une couleur mate et rougeâtre, parsemé de dépôts ou d'abcès superficiels ou plus profonds qui contiennent une mucosité sero-

purulente ou muco-purulente dans laquelle se trouvent en grand nombre les organismes effectifs que nous décrirons plus tard. Dans le cas où les symptômes présentent une excroissance il est possible que les abcès se répandent sur toute la surface des papilles.

Ces centres de sero-pus et de muco-pus avec leurs organismes qui se trouvent là, dans une culture, pour ainsi dire pure, ont été retrouvés dans des surfaces attaquées antérieurement et déjà en voie d'amélioration et dans lesquelles la granulation fleurie a fait place à un tissu cicatriciel relativement inférieur quand à sa valeur réparatrice.

Les blastomycètes que nous avons distinctement reconnus dans tous les cas de ce genre au sujet desquels nous avons fait des rapports, sont des corpuscules à double contours de quatre à trente mikrons de grandeur qui se trouvent soit à l'intérieur soit à l'extérieur des cellules géantes tantôt solitaires, tantôt par paires ou en groupes vaguement formés, souvent avec des bourgeons qui se projettent de l'organisme-mère. Ces parasites sont réfractaires à un très haut degré et quelques uns d'entre eux contiennent des matières granuleuses, des vacuoles, ou des corps ressemblant à des spores que l'on voit quelques fois s'échapper de la capsule. Les résultats de l'examen histo-pathologique sont restés les mêmes quelque aient été les tissus examinés. Il y a hypergénèse de la mucosité de l'abcès avec projection des procédés vers le derme ainsi que des abcès milliaires caractéristiques tant superficiels que profonds. Le réseau muqueux est oedémateux, l'épithélium avoisinant est aplati, les cellules du réseau muqueux sont grandes, avec des prolongations distinctives en forme de piquants et la couche palissade n'est pas attaquée. Des leucocytes polymorphonucléaires des cellules nucléaires détachées, des érythrocytes des cellules géantes et des fragments nucléés se mêlent aux organismes dans les abcès très petits.

On trouve aussi dans le derme des abcès miliars, des cellules géantes et des organismes à double contour avec ou sans bourgeons. Il est possible que les cultures obtenues en cultivant des tissus déchiquetés ou le contenu de très petits abcès, soient infectées de pus-cocci, mais en soignant les procédés techniques on peut faire une transposition qui permettra le développement d'une culture absolument pure. On obtient facilement les premières cultures dans de l'agar-agar (préférentiellement du maltose-agar) au bout de deux à seize jours et, suivant le milieu choisi, des bandes blanchâtres et unies suivent la ligne tracée par l'aiguille, Quelques fois on aperçoit une dépression ou renfoncement d'un granuleux rugueux, ou une croissance pâteuse d'un jaune brun, ou bien un duvet blanchâtre avec des *aërial hyphæ* longs ou

courts, ou une portion centrale surélevée et blanchâtre. Une préparation de ces cultures dans un liquide nourricier présente des organismes produisant des bourgeons, ou des micéliums segmentés avec ou sans *conidia aërial* auxquels se mêlent quelques fois des corpuscules à double contour arrondis ou ovales réfractaires à un très haut degré.

Parfois on rencontre des capsules brisées dont les corpuscules s'échappent et aussi des corpuscules libres que l'on croit être des spores; la capsule ou la cosse qui se trouve près de ces derniers est alors partiellement dégonflée. Dans les expériences qui ont été faites sur des animaux (souris, cochons d'Inde, chevaux) en leur inoculant des cultures pures, des lésions contenant les organismes effectifs se sont produites, tant sur la peau, au siège de l'inoculation, que dans les viscères. Néanmoins, la plupart de ces expériences n'ont pas réussi à produire la maladie. Pour ce qui concerne le diagnostic différentiel ainsi que le traitement chirurgical et médical de cette maladie, nous avons indiqué ailleurs notre opinion avec tous les détails nécessaires.

La question de savoir quel rapport, si rapport il y a, existe entre les cas appartenant aux types décrits par nous et ceux sur lesquels Wernicke, Posadas, Rixford, Gilchrist et d'autres ont fait des rapports sous la rubrique «infection protozoaire» de la peau et des autres organes, est du plus haut intérêt. Il vaut la peine d'être noté que c'est à la même date que le caractère spécial de la maladie ainsi nommée a été reconnu et que les recherches sur la blastomycose de la peau ont été faites dans l'Est et dans l'Ouest central des Etats-Unis.

Les faits suivants concernant le groupe intéressant des cas «protozoaires» paraissent assez bien établis:

- 1.—La maladie peut commencer par des lésions de la peau ou des viscères.
- 2.—La maladie peut avoir un cours rapide, bien que, dans des cas exceptionnels, il faille des années pour arriver au terme.
- 3.—Il est possible que les lésions produisent d'abord un abcès sous-cutané qui éventuellement forme une excroissance fangeuse et papilliforme couverte de mucus purulent et d'une croute.
- 4.—On trouve de nombreux organismes dans les masses hyperplastiques qui forment la plus grande partie de l'épithélium et dans les nodules que l'on reconnaît dans le derme et ailleurs, aussi bien que dans un grand nombre de viscères et aussi dans les os, le périoste et les testicules. Ces corpuscules ont des contours doubles et varient en dimension de 7 à 30 mikrons. On les trouve dans les cellules et dans le pus.
- 5.—Aucun de ces organismes n'apparaît à l'état bourgeonnant. Grace à la bonté du docteur Douglas W. Montgomery de San Francisco, j'ai eu l'occasion d'étudier des sections de tissu contenant ces corpuscules et nous avons pu véri-

fier l'assertion qu'on ne trouve des formes bourgeonnantes dans aucun cas. 6.—En cultures, ces organismes *protozoaires* croissent par formation mycélienne. 7.—Dans chaque cas, le malade atteint de maladie *protozoaire* est mort d'infection.

En vue des faits énumérés ci-dessus il est intéressant d'examiner les rapports sur les cas mortels dans lesquels la présence de blastomycètes est admise et reconnue.

Busse et Buschke nous ont fourni un rapport sur le premier malade dont la mort fut causée par cette maladie. C'était une femme de trente-et-un ans qui fut traitée à Greiswald pour certaines tumeurs dans la région du tibia.

La malade mourut de ce que l'on croit être une septicémie blastomycotique car on trouva des organismes dans le contenu de la tumeur bien qu'on ait dit que de petits ulcères étaient apparus antérieurement sur la figure.

Il y avait adénopathie générale. On découvrit un fungus, auquel on donna le nom de *saccharomices hominis* dans le fluide qui suppura de la lésion du tibia qui ramolissait et présentait l'apparence d'une gomme. On trouva aussi des organismes dans les dépôts sous-cutanés qui se formèrent près du cubitus ainsi que dans le sang et dans la veine médiane. Il fut reconnu que ces organismes formaient des bourgeons et l'on découvrit du mycélium. Les poumons, les rognons et la rate se trouvaient aussi attaqués.

La ressemblance qui existe entre les traits généraux de ce cas et ceux que l'on trouve dans le groupe des maladies protozoaires est éminemment suggestive.

Le cas de Curtis, publié en 1896 est principalement le rapport présenté sur le cas d'un homme qui avait des tumeurs à la cuisse et dans la région lombaire. Après examen il fut reconnu que ces tumeurs contenaient une substance gélatineuse dans laquelle se trouvaient de nombreux organismes que l'on a supposé être des saccharomycètes. La mort éventuelle du malade fut attribuée à une méningite.

Le premier cas américain qui fut l'objet d'un rapport comme étant une blastomycose de la peau et qui fut fatal, fut celui décrit par le docteur Frank Hugh Montgomery et que j'ai eu moi même l'occasion d'étudier. (Voir «Trois cas d'infection blastomycétique de la peau, cas 11 dans le «Journal of Cutaneous and Genito-Urinary Diseases» de Janvier 1901, et aussi: Transactions of the American Dermatological Association, 1901-2.)

Dans ce cas, la maladie commença par une lésion à l'épaule qui, après qu'elle se fut recouverte d'une croûte, s'étendit et, à la fin, for-

ma une aire verruqueuse en saillie de la grandeur d'une assiette et située presque entièrement entré les omoplates. On découvrit de nombreux blastomyces dans presque toutes les sections de tissu examinées.

Le malade mourut le 28 avril 1895, et l'autopsie qui fut faite par le docteur Walker révéla des lésions nodulaires dans les poumons avec prolifération des tissus connectifs. On trouva des organismes caractéristiques dans les centres inter-alvéolaires et pas dans les alvéoles, les parasites se trouvant souvent renfermés dans des cellules géantes. Les corpuscules à double contours trouvés dans les poumons présentaient un noyau central d'une couleur foncée, avec de très fines granules dans la portion périphérique. On constata de temps à autres la présence d'organismes avec des bourgeons. Il y avait quelques indications de formation de spores. On découvrit aussi des formes plus grandes que l'on supposa être en voie de dégénération.

Le second cas fatal en Amérique, bien que la mort ne soit pas due à la blastomycose, suivit son cours sous l'observation de mon collègue, le docteur Montgomery, et j'ai eu aussi l'occasion d'examiner le malade de son vivant. Ce sujet, âgé de trente ans, avait maigri pendant les trois mois qui précédèrent le commencement du traitement. Il était marié et avait un enfant en bonne santé. La maladie cutanée commença par un léger traumatisme d'une môle chevelue située sur la joue gauche, où une papule se forma, que la malade prit l'habitude d'écorcher avec ses ongles. Une excroissance verruqueuse et papilliforme se forma sur une plaie circonscrite. On reconnut la présence de blastomycètes à tous les degrés de la formation de boutons et développement dans les abcès miliaires dont était parsemé le bourrelet d'un rouge bleuâtre qui entourait la plaie.

Au bout de trois mois, une pharyngite, suivie d'une laryngite qui en était la conséquence, se déclara et l'on constata des fièvres coïncidentes, des sueurs nocturnes, des râles mouillés dans les sommets des poumons et la présence de bacilles de la tuberculose dans les crachats.

On trouva quelques organismes blastomycétiques caractéristiques dans les raclures d'un ulcère du larynx. Le malade mourut environ six mois après qu'il se fut présenté à la clinique et un post-mortem montra qu'il était atteint de tuberculose miliaire disséminée dans les poumons, les rognons, les environs des rognons, le foie et les intestins grêles. L'invasion blastomycétique était évidemment limitée à la surface cutanée. Il est à croire que ces désordres du système furent purement accidentels et ne dépendaient point de la maladie cutanée.

Le troisième cas fatal du groupe américain est celui d'un malade du sexe masculin, E. J. T., que je fus appelé à voir au Battle Creek Sanitarium à Chicago, le 31 Octobre 1902. On le supposait atteint de la morve; mais le résultat de mon examen me porta à croire, dès le premier jour, qu'il souffrait de tuberculose pulmonaire avec érythème induré de la peau. On fit une *biopsy* de la peau et, plus tard, dans notre laboratoire, le docteur Ormsby reconnut la nature de la maladie à l'examen des tissus pris sur la jambe. Sur mon conseil, les docteurs Ormsby et Miller ont publié un rapport détaillé de ce cas. En peu de mots: le malade avait un frère qui mourut d'une soit-disant tuberculose; à part cela les antécédents de sa famille étaient bons quoiqu'il admit que lui n'avait jamais été fort. Au mois d'avril 1902, il souffrit de ce que l'on crut être un refroidissement qui produisit une toux, des sueurs nocturnes, une grande faiblesse et occasionna des crachats de mucus sanguinolant. Deux mois plus tard une lésion apparut sur la surface extérieure de la cuisse; cette lésion s'ulcéra, puis guérit partiellement. D'autres lésions, aux extrémités et sur d'autres parties du corps succédèrent à celle-ci; elles étaient accompagnées d'une légère adénopathie et l'on put bientôt compter sur toute la surface du corps une centaine de ces lésions d'un type légèrement varié.

Au moment de notre premier examen, on excisa un nodule absolument sous-cutané comme en représentant un grand nombre reconnus sur toutes les parties du corps. Quelques uns d'entre eux présentaient un ramollissement du sommet, comme les gommages, et le séropus et le sang qu'ils contenaient formaient des abcès de la grosseur d'une noix. D'autres nodules avaient la grosseur d'un pois fendu, ils étaient fermes et relativement non douloureux; ils étaient situés dans l'hypoderme, dont l'enveloppe cutanée n'était pas brisée et ne présentait aucune altération car le sommet épithélial était composé de peau d'apparence normale. Étudiée en section, à la «*biopsy*», la couche cornée de l'épiderme fut trouvée parfaitement intacte, la limite divisionnelle entre le réseau muqueux et les parties papillaires était légèrement ondulée. Il y avait engorgement péri-vasculaire et des infiltrations bien définies de l'hypoderme et du derme, ces infiltrations étaient composées en grande partie d'un nombre considérable de blastomycètes accompagnées de leucocytes, d'érythrocytes et de cellules plasmiques, mastoïdiennes et géantes; ces dernières contenaient des blastomycètes dans des proportions différentes mais aucune d'elles ne contenait moins d'un organisme. On trouvait partout des corpuscules bourgeonnants. On produisait des cultures absolument pures sans la moindre difficulté.

Le malade mourut après un amaigrissement progressif, un mouvement févreux bien marqué, un manque d'appétit et une perte rapide de forces. A l'autopsie on découvrit des lésions aux poumons, au foie, aux rognons et à la rate, avec des organismes croissant en abondance dans tous ces organes.

Les résultats obtenus en inoculant ces parasites dans un médium nourricier furent exactement les mêmes que ceux qui furent obtenus dans les tubes de cultures déjà décrits dans ces pages; des hyphes aériennes se formèrent avec des croissances floconneuses et blanchâtres caractéristiques. Dans les préparations qui furent obtenues des poumons, du foie, de la rate, des rognons, des nodules du péritoine, de la plèvre et des ulcères du larynx se trouvaient un grand nombre de corpuscules caractéristiques à double contours et à surface réfractive. Un grand nombre des formes bourgeonnantes apparurent; ces formes avaient de 8 à 14 mikrons, leurs boutons de 2 à 8. Des examens répétés, faits par Ormsby, Otis et d'autres, ne réussirent pas à découvrir le bacille de la tuberculose; des cochons d'Inde dûment inoculés ne contractèrent pas la tuberculose bien que, des blastomycètes eussent été trouvés comme d'habitude, au siège de l'infection.

Les conclusions auxquelles un examen des faits succinctement énumérés ci-dessus peut donner lieu, peuvent être résumées ainsi qu'il suit:

I. La blastomycose chez l'homme peut commencer par une infection soit cutanée, soit pulmonaire. Dans le second cas, les lésions de la peau n'apparaissent qu'après celles produites ailleurs.

En ce qui concerne le commencement de la maladie, comme maladie purement cutanée, il ne peut y avoir de désaccord. La grande majorité des cas de blastomycose chez l'homme étudiée dans ce pays nous a présenté des cas dans lesquels la maladie était apparemment restreinte à la peau et à l'hypoderme. Le dernier des cas mortels cités dans la liste ci-dessus ajoute un fait nouveau et frappant à ceux qui avaient été constatés; c'est à dire, que la blastomycose chez l'homme peut commencer par une infection pulmonaire et être suivie plus tard par des lésions de la peau qui surpassent en nombre et en gravité celles qui ont été observées dans les maladies qui ont commencé par une infection de la peau. L'évidence d'une infection pulmonaire primaire dans le dernier cas mortel cité, est conclusive. Et le fait que le malade avait été exposé pour un certain laps de temps aux exhalaisons émanant d'un tas d'ordures situé sous la fenêtre de sa chambre à coucher avant que les symptômes d'une maladie de poitrine se déclarassent accroît encore l'importance du fait qu'il fut infecté par les voies respiratoires.

II. Les lésions cutanées dans le cas de blastomycose de l'homme peuvent provenir d'une infection automatique à la surface, et aussi de la transmission d'un point à un autre des éléments efficients de la maladie par l'intermédiaire des canaux vasculaires.

Nous avons essayé d'expliquer ailleurs, par une étude des cas disposés en table, que dans la blastomycose cutanée les sièges de l'infection, quand ils étaient multiples, étaient des régions dans lesquelles l'infection automatique pouvait se produire le plus facilement; par exemple, celles qui sont le plus accessibles aux mains dans l'action de gratter. Sur les trente-deux cas disposés en table, la figure était teinte dix-huit fois, la main ou le poignet onze fois; les autres régions atteintes étaient la jambe, la cuisse, le cuir chevelu, le scrotum, la fesse, le dos, la poitrine, etc. Ces faits cliniques s'expliquent d'eux-mêmes. Mais dans le dernier des cas mortels cité ci-dessus, il est impossible d'expliquer de nombreuses lésions dans l'hipoderme, excepté par la supposition que les blastomycètes sont entraînés au travers des canaux vasculaires d'un siège d'infection au point où la lésion apparaît.

On trouve des organismes renfermés dans des cellules géantes dans l'épaisseur du tissu subdermal recouvert d'une couche cornée entièrement normale et avec des changements importants de la limite onduleuse du réseau muqueux et du derme. Les abcès situés sous le derme et sous l'épiderme qui se présentent dans ce groupe de maladies sont pour ainsi dire uniformément présents et très importants. Dans l'intéressante contribution de Gilchrist à ce sujet, il cite ce fait à l'appui de la relation qui existerait entre la blastomycose et la maladie «protozoaire». Dans une nouvelle étude d'un cas cité antérieurement. (No 13, «F. M.» Journal of Cutaneous and Genito Urinary Diseases, Janvier, 1901) nous avons découvert récemment sous la peau plusieurs nodules recouverts d'un intégrument normal, qui étaient situés dans les environs d'une plaie considérable sur le bras, dans laquelle la maladie présentait un caractère de grande activité. Quelques uns de ces nodules s'ulcéraient. Avec les connaissances que nous avons maintenant sur ce sujet, nous soupçonnons que ce «satellite» est le résultat d'une infection propagée au moyen des canaux vasculaires, vu que les lésions qui existaient sur la peau de ce malade au moment de l'observation étaient formidables et menaçantes.

III. Un résultat fatal pour les malades qui souffrent de blastomycose peut être dû à des maladies intercurrentes. La série des cas mortels cités ci-dessus prouve d'une façon conclusive que le malade peut supporter une invasion blastomycétique de la peau pendant nombre

d'années, où même pendant un temps relativement court et ensuite périr de la tuberculose des poumons, d'une méningite, ou peut-être d'une autre maladie. On annonça la mort d'un des malades qui étaient passés hors de notre champ d'observation comme étant due à une manie aiguë. Nous n'avons pas de preuve que la tuberculose pulmonaire ait aucune autre relation qu'une relation purement accidentelle avec la blastomycose chez l'homme, bien que dans des cas qui sont rapidement devenus mortels, la ressemblance entre les deux est si frappante qu'elle mérite toute l'attention du clinicien. La présence d'une toux, de fièvre, de sueurs nocturnes, d'émaciation et d'asthénie chez un malade avec des crachats sanguinolants et des râles mouillés au haut des poumons quand, après la mort, une investigation persistante et éclairée, faite dans un laboratoire, ainsi que des expériences faites sur des animaux ne réussit pas à établir la présence du bacille de la tuberculose, est un fait qui demande l'attention des experts en médecine interne.

IV. Un malade atteint de blastomycose peut périr de toxémie aiguë, avec invasion blastomycotique des viscères y compris les poumons, le foie, la rate et les rognons.

Les faits comparés prouvent d'une façon péremptoire qu'un malade peut souffrir d'une invasion blastomycotique absolument locale de la peau, même avec une plaie morbide et serpiginieuse d'une grande étendue, pendant nombre d'années, et enfin mourir de l'accès des blastomycètes dans le système général par la voie des canaux lymphatiques et sanguins. Il est également clair qu'un résultat fatal peut provenir de l'intoxication aiguë du système à la suite d'une lésion pulmonaire amenant une infection secondaire de la peau. L'explication de la virulence de la maladie chez les malades atteints de blastomycose viscérale primaire est sûrement celle qui explique de manière satisfaisante la différence notoire existant entre la tuberculose cutanée, avec ses rares bacilles et son progrès excessivement lent, et la tuberculose pulmonaire, dans laquelle la cavité humide et protégée du thorax offre de grandes facilités pour la multiplication et la propagation du bacille. Il est possible d'expliquer ainsi le nombre excessivement grand des organismes qui sont trouvés dans la peau à l'état de culture presque pure quand l'invasion du système a commencé par les poumons, et aussi la gravité des lésions cutanées qui en résultent, tant en ce qui concerne leur nombre que la tendance à se désintégrer rapidement.

V Les principes servant à distinguer la soit-disant infection protozoaire et la blastomycose ne peuvent plus être maintenus. Les symptômes cliniques sont les mêmes. Dans les deux cas les organismes sont pareils; les résultats mortels de l'un peuvent se reproduire dans l'au-

tre; les organismes reconnus dans l'un et l'autre cas sont non seulement pareils, mais diffèrent moins entre eux que certains fungi et certaines rouilles, lorsque ceux-ci croissent dans des conditions différentes ou dans des milieux différents. Les principales distinctions qui restent à être expliquées sont:

a) L'absence dans le corps humain, des formes bourgeonnantes des organismes trouvés dans les maladies protozoaires. Nous avons déjà vu que ces organismes se multiplient par la formation intra-cellulaire de spores dans les tissus du corps; et l'absence des formes bourgeonnantes semble indiquer soit l'existence d'une influence dont on ne connaît pas la nature, mais qui retarde ou arrête le développement des blastomycètes; ou, ce qui est plus probable, dans la forme protozoaire de la maladie, l'invasion du corps ayant lieu à un certain moment du cours suivi par le développement d'un fungus de l'état de spore à l'état d'organisme complet, puis en passant par la forme bourgeonnante, de mycélium et de spore à l'état d'organisme-mère, pendant lequel la germination d'un corps étranger peut être arrêtée par les tissus qui le contiennent.

b) Il reste encore à expliquer une autre différence, c'est la plus grande mortalité qui frappe les malades atteints de maladies protozoaires (aucun de ceux dont les cas ont été notés n'ayant encore échappé à la mort.)

c. Les faits suggérés ci dessus sont les seuls desquels jusqu'à présent nous pouvons déduire une solution. Il est très possible que, de la même manière que dans le centre Ouest, on a observé un cas dont les symptômes cliniques, y compris la mort, ont reproduit ceux qui se rencontrent généralement sur la côte américaine du Pacifique, de même, il peut arriver que dans cette même région, on observe l'invasion d'une maladie causée par un organisme bourgeonnant dans les tissus du corps humain, et cependant ne conduisant par le malade à une mort rapide.

VI. Les termes «dermatose biastomycétique», «infection protozoaire de la peau», «oidiomycoïse de la peau», etc., ne peuvent plus être employés que dans un sens restreint.

Il est clair que la maladie à laquelle on a donné ces noms n'attaque la peau que dans une des phases de ses manifestations morbides; que c'est un désordre grave, qui peut à l'occasion envahir non seulement la peau, mais aussi les viscères et produire des résultats mortels en attaquant les organes essentiels à la vie.

BIBLIOGRAPHIE

Dermatose Blastomycétique.

Gilchrist, T. C. American Dermatological Association, May 30 1894. Reference, Monats. f. prakt. Derm., Bd. XX., p. 117, 1895.

Duhring's. Text-book on Cutaneous Medicine, Vol. 1., p. 157. Johns Hopkins Hosp. Reports, Vol. L., 1896.

Busse and Buschke: Communication to the Griefsewald Medical Society, July 7 th, 1894. Reference, Deut. med. Woch., 1895, No. 3.

Busse; Otto: Centralbl. f. Bakt. u. Parasit, Bd. XVI., 1894. Virchow's Archiv., Bd. CXL., 1895 and Bd. CXLIV., 1896.

Buschke, A: Sammelchrift f. Klin. Vortrage; Chirurg., No 218, p. 1081. 1898. VI. Deutsch. Dermat. Congress, 1898. Arch. f. Dermat. u. Syph., Biblioith. Med., 1902.

Curtis: La Presse Médicale, septembre 28, 1895. Société de Biologie, 1895. Annales de l'institut Pasteur, 1896.

Gilchrist and Stokes: (Second cas) Bulletin of Johns Hopkins Hosp., July, 1896. Jour. of Experim. Med., Vol. 11., January, 1898.

Wells, H. J.: N. Y. Med. Jour., March, 1898, p. 427.

Hessler, R.: Ind. Med. Jour., August, 1898.

Hyde and Hektoen: Brit. Jour. of Derm., No. 129, Vol. 11.

Murphy, Coates and Hektoen: Brit. Jour. of Derm., No 129, Vol. 11., and Jour. Amer. Med. Assoc., December, 1899, p. 1383.

Anthony and Herzog: Jour. of Cut. and Gen.-Urin. Dis., January 1900.

Owens, Eisendrath and Ready: Annals of Surg., November, 1899.

Coates, W. E.: Med. (U. S.), Vol. ?, p. 100, 1900.

Brayton, A. W.: Ind. Med. Jour., April, 1900, p. 403.

Baldwin, L. B.: Jour. Amer. Med. Assoc., Vol. XXXIV., p. 292 1901.

Hyde and Ricketts: Jour. of Cut. and Gen.-Urin. Dis., Vol. XIX., p. 44, 1901.

Hyde and Ricketts: Ibid.

Montgomery, F. H., and Ricketts: Ibid. (two cases).

Montgomery, F. H.: Ibid.

Dyer, Isador: Ibid.

Stelwagon, H. W.: Amer. Jour. of Med. Science, February 1900.

Ricketts, H. T.: Jour. Med. Research, Vol. VI., No. 3, 1901.

Harris, F. G.: Amer. Jour. of Med. Science, 1901, Vol. CXXI., p. 561.

- Wernicke, R.*: Jour. of Microg., Paris, 1891, XV.; Centralbl. f. Bakt. u. Parasit., 1892, Bd. XII.
- Rixford and Gilchrist*: Johns Hopkins Hosp. Reports, Vol. 1, 1896.
- Posados, A.*: Buenos Ayres, 1897-98.
- Montgomery, D. W.*: Brit. Jour. of Derm., Vol. XII., No. 144, 1900.
- Ophuls*: Phil. Med. Jour., 1900.
- Leeber, G. R.*: Thèse, Université de Buenos Ayres, 1900.
- Montgomery, F. H.*: Jour. Amer. Med. Assoc., June 7th., 1902.
- Shepherd, F. J.*: Trans. Amer. Derm. Assoc., 1901, p. 90.
- Montgomery*: Trans. Amer. Derm. Assoc., 1901, p. 94.
- Gilchrist*: Brit. Med. Jour., October, 25th., 1902.
- Montgomery*: Jour. of Cut. Diseases, Including Syphilis, January 1903, p. 93.
- Ormsby and Miller*. The Jour. of Cut. Diseases etc, March 1903.

PARASITISME DANS LES NÉOPLASIES

Rapport de Mr. O. ISRAEL (Charlottenburg).

Nachdem die Ätiologie der *Infectionskrankheiten* durch den Nachweis von Krankheitsregenden pflanzlichen Mikroorganismen bei einem grossen Theile des zu dieser Gruppe gehörigen Affectionen eine weitgehende Aufklärung gefunden wandte sich das Interesse der Forscher in steigendem Masse der Frage nach der *Ätiologie der Geschwülste* zu. War doch auch für manche der bis dahin diesem Gebiete zugerechneten Neubildungen der Krankheitsreger gefunden worden! Tuberculöse und lepröse Tumoren, Rotz und Lupus, welche Rudolf Virchow in seinem grossen Geschwulstwerk zusammen mit der syphilitischen oder Gummigeschwulst noch als Granulationsgeschwülste behandelt, schieden seitdem aus der Reihe der echten Geschwülste aus. Auch die Gummigeschwulst wird heute kein Patholog mehr in die alte Kategorie stellen, obwohl der Krankheitsreger der Syphilis noch nicht festgestellt ist.

Hat sich hierdurch das Gebiet der Proliferationsgeschwülste etwas eingeschränkt, so besteht dennoch eine so grosse Vielgestaltigkeit der Formen und der Biologie dieser Neubildungen, dass der Patholog, der gewohnt ist, die verschiedenen Krankheiten als Reactionen des Körpers auf die Einwirkung verschiedener krankmachender

Reize anzusehen, keine einheitsliche Aetiologie der Tumoren erwarten darf.

Für die gutartigen Tumoren ist nur ganz ausnahmsweise der Versuch gemacht, sie durch den Nachweis eines lebenden Krankheitsregers den Infections Krankheiten anzureihen; solche Aufstellungen—ich erinnere an die Lipombacillen Vedelers—sind schnell der Vergessenheit anheimgefallen. Die Pathogenese gutartiger Neubildungen bietet im allgemeinen zu wenig Analogien mit Infectionen, als dass die Versuchung nahe läge, ihre wissenschaftliche Erforschung in dieser Richtung anzugreifen. Die Frage des Parasitismus in Geschwülsten ist somit lediglich eine solche der *bösartigen Tumoren*. Diese bieten in der Art ihres primären Auftretens und ihrer Ausbreitung im Körper thatsächlich vieler, was an den Entwicklungsgang der Infectionskrankheiten erinnert. An Carcinome und Sarkome schliessen sich ganz vorzugsweise die in Betracht kommenden Untersuchungen an, und ich werde mich deshalb im Folgenden mit meinen speciellen Hinweisen auf diese beiden Hauptgruppen bösartiger Geschwülste beschränken, ohne indess ausser acht zulassen, was jeder weiss dass auch aus der Kategorie des für gewöhnlich gutartigen Neubildungen ausnahmsweise dieser oder jener Fall bösartigen Character annimmt.

Es ist wohl keine Art von Schädlingen, denen der menschliche Körper während des Lebens ausgesetzt ist, freigeblieben von dem Verdacht, den Anlass zur Bildung von Geschwülsten geben zu können. Insbesondere haben sich die pflanzlichen Mikroorganismen gegen die Beschuldigung wehren müssen, dass sie Geschwülste hervorriefen. Im ganzen ist ihnen der Unschuldsbeweis nicht schwer geworden. Dank den Fortschritten der Bacteriologie ist die von R. Koch aufgestellte Beweiskette ausreichend, um mit Sicherheit eine Entscheidung über die aetiologische Bedeutung eines Mikroorganismus zutreffen, sobald eine positive Feststellung für jedes Kettenglied vorliegt.

Freilich befinden sich unter den Infections Krankheiten auch einige, bei denen diese Beweiskette nicht zu schliessen war, und deren bacterielle Aetiologie trotzdem wohl allgemein anerkannt wird, z. B. die Lepra. Bei ihr ist das erste Moment, der Nachweis des Mikroorganismen in dem kranken Körper, über allen Zweifel, aber die Reincultur der Bacillen und die Übertragung der Krankheit durch Reincultur sind bisher nicht gelungen. Da aber bei der Lepra sicher ist, dass wir es mit einer Infections Krankheit zu thun haben, und die Bacillen in den erkrankten Geweben meistens in grösster Massenhaftigkeit vorhanden sind, und ferner die Analogien der verwandten Reactionen bei

anderen Infections Krankheiten der Argumentation zu Hülfe kommen, es darf trotz des Fehlens zweier Kettenglieder auch eine strenge Kritik sich zufrieden geben.

Ist eine solche Ausnahme bei einer sichern Infections-Krankheit gestattet, so ist eine derartig defecte Beweisführung nicht zulässig bei der Frage nach der parasitären Aetiologie von Geschwülsten.

Bisher ist für keine der echten Geschwülste der Beweis erbracht, dass sie als das Product eines Infectionsvorganges entsteht. Wird nun in einer solchen Neubildung ein bekannter Parasit gefunden, so ist die stricte Führung des Beweises nothwendig, um seine pathogenetische Bedeutung und damit überhaupt erst die infectiöse Natur der Erkrankung festzustellen.

Die Frage des Parasitismus des Geschwülste hat aber noch ein ganz anderes Gesicht dadurch angenommen, dass auch Befunde, welche nicht den gut bekannten Lebewesen zugezählt werden konnten, als krankheitesregende Parasiten gedeutet wurden. Unter diesen Refunden steht für die Mehrzahl sogar noch der Beweis aus, dass es sich überhaupt um körperfremde Parasiten, um schmarotzende Mikroben, handelt.

Das, was über den Parasitismus der Geschwülste in der Literatur niederglegt und an Belegstücken in gelehrten Gesellschaften gezeigt worden ist, lässt sich in zwei Gruppen von Befunden eintheilen:

- 1) Solche, deren parasitäre Natur erwiesen ist.
- 2) Solche, deren parasitäre Natur nicht erwiesen ist. Der ersten Gruppe gehören eine Reihe von Befunden an, die pflanzlicher Natur sind. Ihrem Vorkommen in ulcerirten Geschwülsten kann ein aetiologicals Gewicht ohne weiteres abgesprochen werden, und sie fallen für unsere Betrachtung aus.

Wiederholt aber wurden im Gewebe nicht ulcerirter Geschwülste *Blastomyceten* gesehen, in einer kleineren Zahl von Fällen auch durch Cultur isolirt. Freilich gehören *Saccharomyceten* zu denjenigen Mikroorganismen, welche in gewissen Laboratorien und bei Benutzung für sie besonders günstiger (z. B. zuckerhaltigen) Nährböden, die lästigsten Verunreinigungen darstellen. Sie können sich auch bei *anscheinend correcter* bacteriologischer Technik leicht einschleichen und kommen auch auf wenig geeigneten Nährböden, besonders bei langdauernder Aufbewahrung der Culten, gelegentlich noch sehr spät zur Beobachtung. Werden auch für die zweifelhaften Hefenfunde das Vorhandensein der *Blastomyceten* im Gewebe und ihre correcte Isolirung in der Reincultur als thatsächlich angenommen, so fehlt doch der Beweis durch die specifische Infection des Versuchstieres auch bei ih-

nen. Zwar waren unter den beobachteten Sprossspitzen auch Formen, die bei verschiedenen Thierarten pathogenetisch wirkte. Es ist vielfach behauptet worden, dass von ihnen im Experimentalthier Tumoren erzeugt waren—erwiesen ist aber niemals, dass aus einem Carcinom gezüchtete Hefestämme wieder ein Carcinom, aus einem Sarkom erhaltene Sarkom erzeugt hätten; ja es giebt sogar einen Fall, wo Sarkom durch Carcinomhefe hervorgebracht sein soll (Leopold). Wie bereits erörtert, wurde uns die Entstehung einer *gleichartigen* Geschwulst einen Beweis erbringen, und wir müssten diesen Versuchen schon die Anerkennung versagen, auch wenn deren richtige Deutung sich nicht aus den Erfahrungen ergäbe, die bisher mit pathogenen Hefen gemacht sind. So hat es sich denn gezeigt, dass diejenigen Hefezellen, welche im Körper des Thieres nicht zu Grunde gegangen sind, entsprechend den Reizwirkungen, die sie hervorrufen, zu mehr oder weniger ausgiebigen Productionen führen, durch die sie als Fremdkörper mit mehr oder weniger Erfolg sequestrirt werden. Das «Riesenzellensarkom» Leopold (bei der Ratte) war die gleiche Reaction auf die Anwesenheit der Hefezellen, wie jene, die 1894 in dem bekannten Falle Busse—an der Tibia einer 31 jähr. Frau und bei den geimpften Kaninchen den Verdacht des Vorliegens eines Riesenzellensarkoms hervorgerufen hatte. Sie erwies sich aber als die bekannte Fremdkörperreaction, die so viele Merkmale eines Entzündungsvorganges an sich hat, dass wir sie nicht mehr zu den echten Geschwülsten zählen können. Von Virchow ist zu jeder Zeit hervorgehoben worden, dass die echten Geschwülste Producte seien, die den Character physiologischer Gewebe haben; ich habe darauf den Wachstumsmodus, der zu solchen Bildungen führt, als «*evolutionäres Wachsthum*» bezeichnet im Gegensatz zu dem *entzündlichen Wachsthum* deren Producte in der Bildung einer Narbe ihr Endziel finden, freilich oft es nicht erreichen.

Eine solche Reaction wird durch Blastomyceten ausgelöst, wie durch andere Fremdkörper. Sogar durch nicht körperfremde Gebilde, sondern auch durch Körperzellen selbst, die histogenetisch fern stehenden Zellen als Fremdlinge gegenüber treten, kommt sie zu stande. Dies ist z. B. der Fall bei der Eizelle und der Uteruschleimhaut wo die Implantation ausgesprochen entzündlichen Character trägt. Bei den epithelialen Zellen des Carcinoms und der Binde substanz des Gerüsts weist dieses um so ausgesprochener die Entzündungserscheinungen auf, je mehr es von seiner ursprünglichen Gestaltung abweicht. Entzündungsproducte, Granulationsgeschwülste, sind es, welche Leopold, Sanfelice und viele andere durch Hefeculturen erzeugten. Für die Beweisführung, dass die Tumoren, aus denen die Hefen gezüchtet wurden, durch

die gleichartigen Parasiten hervorgebracht seien, sind diese Impfsultate nicht verwertbar.

Gehen wir jetzt zu der zweiten Gruppe von Befunden über, zu denjenigen, deren parasitäre Natur der kritischen Betrachtung nicht stand hält. Ihre Reihe ist eine sehr grosse und sie wurden als die verschiedensten Arten von Lebewesen gedeutet.

Die bacteriologische Methodik ist zu gut ausgebildet, der Formenkreis der Schizomyceten zu genau bekannt, als dass Angehörige dieser Klasse noch von ernsten Forschern als Krankheitserreger bei echten Geschwülsten angenommen würden. Anders ist dies bezüglich der bereits erörterten Blastomyceten. Für Hefezellen werden manche Befunde gehalten, ohne dass der Beweis hierfür durch die mikroskopische Feststellung geführt werden kann. Bei der grossen Polymorphie der Sprosspilze muss die Schwierigkeit, die in dieser Beziehung besteht, anerkannt werden: Beim Auffinden ungewöhnlicher Formen muss aber auch in Betracht gezogen werden, dass das Gelingen einer Hefecultur aus derartigem, nur verdächtigen Material den Verdacht noch nicht zur Thatsache erhebt. Aus dem vorher über die Nothwendigkeit des exacten Beweises Gesagten erhellt, dass wir die actiologische Bedeutung solcher Befunde, selbst, wenn ihre Hefenatur bewiesen wäre, nicht anerkennen können. Auch im Falle der Identität des mikroskopisch gefundenen und der cultivirten Blastomyceten steht es fest, dass das pathogene Product eine *entzündliche Neubildung, keine echte Geschwulst* ist.

Noch einfacher ist die Unzulänglichkeit derjenigen Argumente darzuthun, die für die *Protozoenaetiologie* der Geschwülste ins Feld geführt sind. Hier ist niemals eine Cultur der für Protozoen gehaltene Gebilde geglückt; auch ist keine Uebertragung von einem Individuum auf das andere gelungen, die einer Kritik standhielte. Nach Uebertragung von Gewebstücken dieser Kategorie sind, wie bei den Hefeinfektionen nur Entzündungsproducte entstanden. Lediglich auf mikroskopische Wahrnehmungen in Tumoren stützen sich die Beweise für diese Aetiologie, unerwiesen ist nicht nur die aetiologische Bedeutung der Funde, es steht nicht einmal fest, dass die vermeintlichen Protozoen wirklich körperfremde Lebewesen sind und die Bestimmung ihrer systematischen Zugehörigkeit ist nur dem subjectiven Ermessen ihrer Entdecker zu danken.

Soll ich hier alles wiederholen, was gegen die parasitäre Natur der *Russelschen Körperchen*, diese fuchsinophilen Elemente, vorgebracht worden ist, was gegen die Protozoennatur vieler beschriebenen, mehr protozoenähnlichen Gebilde gesagt worden ist seit dem Zeitpunkte

ihrer actiologischen Bewerthung in den letzten 15 Jahren? Wie wenig ihre systematische Stellung feststeht, geht schon daraus hervor, dass die Russelschen Körperchen auch für Blastomyceten gehalten worden sind und noch jetzt wie die Plimmerchen Protozoen von manchen Untersuchern (Sanfelice, Busse u. A.) für durch den Thierkörper und die Fixation modificirte Sacharomyceten gehalten werden. Alle Gründe, die gegen die actiologische Bedeutung der Hefepilze angeführt wurden, treffen auch sie; dazu kommt aber noch eine Reihe von Erfahrungen, die gegen ihre Qualification als selbständige Lebewesen überhaupt sprechen und sie somit aus der aetiologischen Concurrenz ganz ausschliessen.

Neben den Russelschen Fuchsinkörperchen sind als anderer Typus der fraglichen Funde die *Plimmerschen Körper*, die in ihrer Vielgestaltigkeit eine grosse Zahl frischerer Einzelfunde umfassen, hier zu betrachten. Gemeinhin worden alle diese Befunde als «Einschlüsse» in den Zellen der pathologischen Neubildung bezeichnet, insofern sie nicht intercellar gelegen sind. Auch bei diesen intercellulären Körpern wird meistens angenommen, dass sie, ursprünglich intracellulär, durch den Zerfall des Wirthezellen in ihre intercellulare Situation gerathen seien. Die Bezeichnung als «*Zelleinschluss*» praejudicirt, dass die Körper von aussen in die Zelle hereingelangt wären. Erweislich ist diese Bezeichnung nur bezüglich der *Leukocyten* und *rothen Blutkörper* eben sowie ihrer Residuen, die in Geschwulstzellen gefunden werden. Einigermassen häufig werden nur Lenkocyten so angetroffen; die haematogenen Pigmente, die sich in Geschwulstzellen finden, kommen meistens dorthin nicht durch die phagocytische Aufnahme rother Blutkörperchen seitens der Tumorelemente, sondern infolge der Durchtränkung letzterer mit gelöstem Blutfarbstoff, aus dem das Pigment sich abscheidet. Nur durch actives Einwandern oder durch passive Aufnahme entstandene «Einschlüsse» tragen ihren Namen mit Recht; für alle übrigen, als Protozoen gedeuteten, Funde ist die Qualification als Zelleinschluss nicht erwiesen. Ein Theil dieser vermeintlichen Einschlüsse ist als Product der Zellen in denen sie gefunden werden, erkannt. *Kernanomalien*, *abortive Mitsser*, *Secretions*, und *Degenerationsproducte* des Zellkörpers nehmen unter den für die einzelne Zelle in der pathologischen Neubildung oft sehr ungünstigen Formen an, die eine gewisse Aehnlichkeit mit Protozoen haben können, wie sie dagegen auch von einzelnen Autoren für Degenerationsformen von Blastomyceten erklärt werden. Sofern sich bei diesen Zuständen Vacuolen, d. h. tropfenförmige Anhäufungen mit dem Zellkörper nicht mischbarer Substanz finden, ist die Protozoenähnlich-

keit, namentlich nach Einwirkung gewisser Fixationsmittel auf die Gewebe keine geringe, da sich durch die Gerinnung und Contraction des Vacuoleninhalts oft anfallend regelmässige Figuren bilden. Immerhin werden einem Untersucher, der über genügende, eigene Erfahrungen auf dem grossen Gebiete der in Betracht kommenden Protozoen verfügt, die oft auch recht auffälligen Unterschiede nicht verborgen bleiben, zumal beim Vergleich der ursprünglichen und der durch Fixation und Färbungen gewonnenen Formen.

Für alle die bekannten, durch zweckdienliche Färbungen dentlich hervorgehobenen Bildungen, die Plimmer in einem speculativen System vereinigt hat, steht der Beweis ihrer Zugehörigkeit zu der Protozoen völlig aus. Weder als Schmarotzer bekannte noch freilebende Protozoen stimmen mit ihnen in ihrem Bau und in ihrem Verhalten gegen Farbstoffe überein. Es ist charakteristisch, dass dieselben Bildungen, wie bereits erwähnt, von andern für *Saccharomyces*-formen ausgegeben werden, obwohl auch hierfür, wie vorher ausgeführt wurde, ein Beweis nicht erbracht ist.

Für einen Theil der sogenannten Einschlüsse ist die Entstehung freilich noch nicht aufgeklärt, und es darf namentlich die Ableitung solcher Funde von degenerirten Centrosomen und Attractionssphären durch Borrel keinen Anspruch auf allgemeine Anerkennung erheben. Es liegt aber auch kein Grund vor, aus der Unbekanntschaft mit der wahren Natur solcher Gebilde ein Argument für ihre Einreihung in gewisse Protozoenfamilien herzuleiten.

Dass gerade in bösartigen Geschwülsten so oft verdächtige Funde gemacht werden, die eine gewisse Protozoenähnlichkeit besitzen, erklärt sich leicht aus den topographischen Anomalien des Wachstums, die zu Störungen des Zellenlebens die mannigfachsten Anlässe bieten. In dieser Beziehung stehen die Deckzellenabkömmlinge (Epithel- und Endothelzellen) der krebsigen Neubildung noch ungünstiger, als die Binde substanzzellen des Sarkoms.

Nur kurz erwähnt soll hier werden, dass es bisher nicht gelungen ist, die in derartigen Funden vermutheten Protozoen zur Vermehrung zu bringen, wenn auch Reincultur nicht immer gefordert werden kann. Das in der experimentellen Reproduction von Geschwülsten beruhende Beweisglied fällt, wie für die anderen parasitären Theorien, so auch hier fort. Wir können diesen Gegenstand nicht verlassen, ohne darauf hinzuweisen, dass die wirklichen Protozoen, die schmarotzend in zahlreichen Arten die verschiedensten Glieder des Thierreichs heimsuchen und hier besonders epitheliale Zellen bewohnen, keine Epithel- oder andere Geschwülste hervorrufen. Das Epithel verhält sich viel-

mehr im wesentlichen passiv und die Reaction geht von der Binde-substanz aus. Beispielweise sind die scheinbaren Epithelgeschwülste der Leber bei der Coccidiose des Kaninchens Producte der Binde-substanz, die sich der Volumenzunahme des Gallengangsepithels anpasst und vielfach entzündlich reagirt, wie gegen andere Infectionen.

Ueerblicken wir jetzt die Gesamtheit dessen was unter den Begriff des Parasitismus der Geschwülste zusammengefasst werden kann, so existirt keine Thatsache die das aetiologische Verhältniss irgend eines Parasiten zur Entstehung irgend einer echten Geschwulst erwiese.

Von der grossen Mehrzahl der hierauf bezüglichen Behauptungen steht fest, dass sie bezüglich der krankheitsregenden Wirkung eines wirklichen Parasiten, oder der histologischen Qualification der fraglichen Neubildung oder überhaupt bezüglich der Natur eines für parasitär gehaltenen, aber endogenen, Gebildes auf einem oder mehreren Irrthümern beruhen.

Ist das Ergebniss dieser kritischen Betrachtung bezüglich der Anerkennung eines aetiologischen Parasitismus in Geschwülsten ein ganz negatives, so kann die Nothwendigkeit der in dieser Richtung angewandten ganz ausserordentlich grossen Summe von Arbeit nicht anerkannt werden. Sie muss vielmehr als eine für den Fortschritt der Wissenschaft wenig fruchtbare erscheinen und es liegt im Interesse des Fortschreitens der Erkenntniss, wenn wir fragen, in welcher Richtung die Erklärung für die Entstehung der Geschwülste insbesondere auch der bösartigen gesucht werden muss. Da muss nun festgestellt werden, dass keineswegs, wie Vertreter der parasitären Theorien meinen es keine andere Möglichkeit gäbe, zu einem Verständniss zu gelangen. Im Gegentheil! Die zusammenfassende Betrachtung des thatsächlichen Materials die sich nicht auf eine einseitige Hypothese beschränkt, sondern möglichst alle feststehenden empirischen Errungenschaften ins Auge fasst, sie weist in eine ganz andere Richtung. Nicht durch die Auffindung eines Parasiten wird das pathogenetische Problem gelöst, sondern durch die Erkenntniss der biologischen Abweichungen des kranken Körpers, durch das Studium der kranken Zelle wie es uns Rudolf Virchow gelehrt hat. Wer sich in missverständener Fortschrittlichkeit diesem schon ein halbes Jahrhundert gültigen Gesetz zu entziehen sucht, der treibt ein Glücksspiel, bei dem Anstrengungen scheitern müssen wenn seine Hypothese, dass ein Parasit der Geschwulsterreger sei, falsch ist.

Wie die Pathologie der Gewebe die Entstehung der Geschwulste

erklärt, das zu erörtern, überschreitet die mir hier gestellte Aufgabe. Um jedoch nach dem destruirenden Theil meiner Ausführungen, auch etwas Positives, zur Erweiterung unserer Kenntnisse dienliches zubieten, will ich hier nur noch anführen, dass die für jeden Fortschritt zunächst nothwendige *Kenntnis des Zellenlebens* weit genug gediehen ist, um zu einer ganz anderen Aetiologie, als wie sie die Vertreter des Parasitismus wollen, zu führen. Gerade die letzte Zeit hat eine Reihe nützlicher Versuche und Betrachtungen zu Tage gefördert die das Problem bei den lebenden Geschwulstbestandtheilen selbst anfassen und allen jenen Reizen ihr Recht einräumen, die erfahrungsgemäß im Stande sind, Neubildung hervorzurufen.

Gerade in Deutschland hat die von Virchow's-Geist getragene Schule nie aufgehört celluläre Theorien hervorzubringen. Diese stimmen alle darin überein dass sie das Wesen auch der bösartigen Geschwulste durch die Eigenschaften der Zellen und der Gewebe zu erklären suchen.

Discussion.

Mr. DOYEN (Paris): J'ai décélé dans la plupart des tumeurs épithéliales et sarcomateuses à marche rapide un microbe spécial qui se cultive difficilement. Ce microbe se retrouva sur les coupes.

L'inoculation de ses cultures détermina l'évolution chez certains animaux de tumeurs analogues aux tumeurs chez l'homme. L'injection des toxines de ce microbe chez les cancéreux détermine dans certains cas une répression notable des tumeurs.

COMMUNICATION

«IMPLANTATION D'OS VIVANT ET D'OS MORT AU CONTACT DE L'OS VIVANT».

par MM. CORNIL et COUDRAY (Paris).

L'étude comparative que nous avons faite dans ces derniers temps (1) sur la réimplantation de la rondelle crânienne vivante et l'implantation d'une rondelle d'os mort, nous a amenés à considérer

(1) Acad. des Sciences 15 Juillet 1902 et Archives de médecine expérimentale et d'anat. pathol. Septembre 1902.—Acad. des Sciences 9 Février 1903.

comme non identiques les processus qui suivent ces deux implantations. *La rondelle vivante*, immédiatement remise en place, s'entoure de néoformations osseuses parties de l'os voisin et de la dure mère, néoformations très actives qui, franchissant rapidement la barrière conjonctive du sillon, se mettent au contact de la rondelle, la pénètrent et se substituent à son propre tissu. Le processus complet de substitution de l'os nouveau à l'os ancien de la rondelle a une durée plus longue que A. Barth ne l'avait supposée. Fiscoeder a vu que chez le lapin ce processus n'était pas encore terminé au bout de trois mois. Cette remarque est exacte, il en est de même chez le chien. A cette époque, en effet, on rencontre dans le sillon des parties fibreuses, et d'autre part, des formations osseuses nouvelles qui sont encore en voie d'accroissement. Au bout de six mois et d'un an, on ne retrouve plus trace de la rondelle, mais au niveau de la cicatrice l'os est aminci. Les implantations de rondelles d'os mort au niveau du crâne du chien nous ont fourni des résultats différents des précédents. D'une part l'implant d'os mort s'est entouré d'une capsule de tissu fibreux, épaisse, restant pour ainsi dire indifférent aux phénomènes qui se passaient à sa périphérie; d'autre part, les néoformations osseuses voisines, partant de l'os vivant récepteur et de la dure mère, beaucoup moins abondants, n'ont pas pénétré cette couche fibreuse isolante; de telle sorte que l'implant est resté à peu près intact; c'est à peine si au bout de six mois nous l'avons trouvé un peu fragmenté et pénétré par du tissu conjonctif dans une fente occupant l'un des côtés de la rondelle. Quant aux néoformations osseuses elles-mêmes, elles ne persistent pas toutes; nous en avons vu, au voisinage de la dure mère, se transformer directement en tissu fibreux. Nous ne pensons pas qu'il puisse s'agir de faits exceptionnels, puisque nous avons vu les mêmes phénomènes exister dans les six expériences faites à ce sujet.

Nous avons étudié récemment la *réimplantation de fragments osseux vivants* dans le canal médullaire sur le tibia du chien, et comparative-ment *l'implantation d'os calciné*. Nos expériences antérieures sur l'ablation de la moelle osseuse, nous avaient montré que l'ossification médullaire se produisait très rapidement dès le quatrième. Nous avons retrouvé cette ossification rapide et intense de la moelle dans nos expériences avec les implants d'os vivant et d'os mort calciné.

a) *Réimplantation d'un fragment d'os vivant.*

Déjà au bout de six jours, on note une ossification nouvelle sous l'aspect de travées ossiformes qui s'insinuent, soit sur la paroi diaphy-

saire de la grande cavité médullaire, soit sur les esquilles opératoires, soit sur l'implant lui même. Cette ossification augmente rapidement et au bout de 18 jours remplit le canal médullaire et en partie les sillons qui séparent l'implant de l'os diaphysaire. Ainsi les lamelles osseuses nouvelles s'unissent directement sur les diverses parties de l'os vivant et font corps avec lui, ce qui ne permet d'ailleurs de préjuger en rien du sort ultérieur du fragment implanté lui même, dans lequel les cellules osseuses ont disparu dès le sixième jour. Le périoste conservé donne naissance aussi à une néoformation osseuse abondante, tant au niveau du fragment lui même, que dans le voisinage de ce fragment.

Lorsqu'on remplace l'implant vivant par des fragments *d'os calciné*, on constate encore la tendance de l'implant à s'entourer de tissu fibreux, mais toutefois la dissociation naturelle des lamelles par le fait de la friabilité de cet implant favorise la pénétration du tissu fibreux entre las lamelles et leur resorption par le tissu conjonctif et les cellules géantes. Sur une préparation de douze jours, nous avons pu voir, sur une même pièce, les effets comparatifs de l'implant vivant et de l'implant d'os mort. Les esquilles d'os vivant, détachées par le ciseau pour créer la perte de substance, se fixaient à l'os diaphysaire par un nouveau tissu ossifiant dont elles étaient entourées, tandis que les lamelles de l'os calciné s'entouraient de tissu conjonctif et de cellules géantes en train de les réserver. Toutefois si c'est là une tendance générale du tissu osseux mort de s'entourer de tissu conjonctif, on trouvera en certains points, rares il est vrai, des lamelles d'os mort très voisines des travées osseuses de nouvelle formation, mais il n'y a pas de contact intérieur entre elles.

Il nous semble donc résulter de ces données qu'il est prématuré de conclure, comme on a eu tendance de le faire, à la suite de A Barth, que la greffe d'os vivant n'avait pour ainsi dire plus sa raison d'être, qu'on pouvait la remplacer indifféremment par l'implantation d'os mort. Au point de vue expérimental, il nous paraît acquis que la néoformation osseuse qui entoure l'implant vivant est plus abondante et plus stable que celle qui suit l'implantation d'os mort, l'implant vivant étant toute fois destiné à disparaître lui même en totalité.

Au point de vue pratique, la question n'est pas résolue, les faits cliniques relatifs aux implants d'os mort étant encore peu nombreux et peu démonstratifs.

SERUM ANTICARBONNEUX

Rapport de Mr. LADISLAS DETRE-DEUTSCH (Budapest).

RESUME

Après avoir résumé les travaux de Mr. Selavo, Marchoux, Sobernheim et Mendez, Mr. Detre-Deutsch fait un résumé bref de ses travaux au sujet du sérum anticharbonneux, entrepris dans le laboratoire de l'Institut de sérums et vaccins «Jenner-Pasteur» à Buda-Pest. Pour obtenir un bon sérum il faut recourir à l'hyperimmunisation des chevaux. On commence en injectant 0,20 du premier, puis du deuxième vaccin; en 3 semaines les chevaux supportent 0,05, en 6 semaines 1,0 en trois mois 100,0, en six mois la dose énorme de 500 cc. de culture en bouillon du bacille virulent du charbon. En ce moment leur sérum jouit des propriétés suivantes.

A la dose de 1-2 cc., injecté dans la veine marginale du lapin, le sérum les protège contre le virus 10 fois mortel (mort des contrôles en 27-30 heures). A la dose de 3 cc., injectée dans le péritoine des cobayes, le sérum les protège contre le virus 5 fois mortel.

A la dose de 10 cc. (injection intraveineuse) les lapins injectés depuis 12 heures peuvent être guéris.

A la dose de 40 cc., *les bœufs tombés malades de charbon*, dont la totalité a succombé jusqu'ici, peuvent être guéris par le sérum. *Pourcentage de guérisons obtenues jusqu'ici 66 %.*

Ces résultats sont dus à la présence d'un anticorps anticharbonneux, qui peut être révélé dans le sérum, grâce au procédé de sensibilisation découvert par Bordet, et élargi par le rapporteur.

COMMUNICATION

NOTE SUR LES COAGULATIONS MICROSCOPIQUES

observées dans les canaux biliaires intercellulaires du foie et dans les cellules hépatiques à la suite de la rétention biliaire.

par Mr. CORNIL (Paris).

Il y a quatre ans, j'eus l'occasion d'examiner un foie atteint de Kyste hydatique et de Cirrhose avec rétention partielle de la bile. Un certain nombre des ilots étaient d'un vert intense qui résistait à l'ac-

tion de l'alcool et de l'éther. Les préparations de ces ilots montraient une distension et une répletion complète de tous les canalicules biliaires intralobulaires. Ces préparations ont servi alors aux démonstrations de mon cours.

Les travées hépatiques, généralement formées de deux cellules de front, montraient, en leur milieu, des canalicules dont le trajet était indiqué par des grains et des tronçons cylindriques très fortement colorés en vert. Ces canalicules, marqués par les coagulations qu'ils contenaient, suivant la direction des travées cellulaires, envoyaient des prolongements latéraux entre les cellules contigues, ou bien ils formaient un réseau à mailles très fines au milieu de la travée. Ils restaient éloignés des vaisseaux capillaires qu'ils ne touchaient ni ne pénétraient jamais. Les canalicules intra-cellulaires étaient remplis par des coagulations ayant la forme de petits batonnets ou de grains disposés bout à bout; parfois on rencontrait des grains plus volumineux ayant de 8 à 10 de diamètre. Ces concrétions denses, dures, hyalines, donnant la sensation de petits calculs, sont très fortement colorées en vert.

Lorsqu'une travée cellulaire, au lieu d'être vue suivant sa longueur, est coupée en travers, on observe à son centre la coupe d'un canalicule élargi d'où émanent, comme des rayons, des canalicules qui séparent les cellules voisines. Quelquefois même, des prolongements filiformes ou granuleux paraissent entrer dans le protoplasma d'une cellule hépatique.

Lorsque la pièce a été fixée par l'alcool, la couleur verte du contenu des canalicules persiste quelle que soit la couleur employée pour teinter la préparation.

Les grains et masses allongées ou arrondies contenues dans les canalicules donnent l'impression de coagula solides, de petits calculs muco-biliaires.

Mr. Browiez et Ciezhanowsky ont publié, en juillet 1900, le résultat d'examens microscopiques où ils ont trouvé, dans le cas de cancer, de cirrhose ou d'adénome avec rétention de la bile dans le foie, des concrétions intracanaliculaires dans le protoplasma des cellules hépatiques elles mêmes.

Depuis cette époque, j'ai eu l'occasion d'examiner plusieurs faits de cirrhose, de cancer primitif ou secondaire du foie ou des voies biliaires, et j'ai constaté, avec la répletion par places des canaux intercellulaires, la présence de canalicules très fins, présentant des grains colorés ou des coagulations plus ou moins volumineuses dans le protoplasma des cellules hépatiques. Les cellules qui offrent ces granulations et ca-

nalicules dans leur protoplasma renferment un seul ou deux noyaux; parfois leur noyan n'est pas visible.

Dans les cancers du foie ou des voies biliaires, le maximum de la coloration par la bile s'observe généralement au centre des lobules. C'est là, au pourtour des veines sus-hépatiques, qu'on trouve le plus grand nombre des canalicules intercellulaires remplis de coagulation. Il y en a cependant, mais en moins grand nombre, à la périphérie des îlots et de grosses coagulations dans quelques uns des canaux biliaires interlobulaires.

Ces masses, muco-biliaires, sont donc partielles, et n'occupent que très rarement tout l'îlot. La retention est disséminée, bien que localisée surtout dans le centre de l'îlot, ce qui prouve bien nettement que la sécrétion biliaire est surtout fonction de la cellule hépatique et que le rôle des canaux biliaires consiste seulement à excréter la bile.

Nous en avons une nouvelle preuve dans l'observation suivante où la vésicule et les canaux biliaires extralobulaires faisaient absolument défaut.

Le 27 mars 1903, M. M. Kermisson et Letier ont présenté à la société anatomique de Paris le foie d'un enfant nouveau né, mort d'ictère douze jours après sa naissance et qui n'avait aucun vestige de vésicule ni de canaux extra-hépatiques. Ce foie avait été conservé dans la liqueur de Müller. J'en ai examiné un segment après l'avoir fait durcir dans l'alcool et l'avoir monté dans la celloïdine.

La périphérie des lobules montrait, autour des branches de la veine porte, des canaux biliaires de volume normal, avec leurs cellules cylindriques et parfois une coagulation biliaire dans leur lumière. Comme chez les nouveaux-nés, le tissu conjonctif des espaces portes contenait beaucoup de cellules allongées à noyaux ovoïdes. Dans beaucoup d'îlots on trouvait, surtout à leur centre, autour des veines centrales, une infiltration des cellules hépatiques par du pigment biliaire au centre des travées de cellules ainsi pigmentées, les canaux biliaires intercellulaires présentaient une dilatation souvent remplie d'une coagulation biliaire homogène envoyant des prolongements plus minces entre les cellules de la même travée. Ces coagula sont de volume variable. Il y en a de très volumineuses, parfois aussi grosses que le noyau d'une cellule hépatique, ou même qu'une cellule avec son protoplasma. Souvent on voit ces coagula suivant une certaine longueur et alors ils sont séparés en plusieurs petits tronçons arrondis ou cylindriques, denses, homogènes.

Leur couleur est brune parce qu'ils ont été teintés par la liqueur de Müller; ils n'ont pas la belle couleur verte des pièces conservées dans

l'alcool. Les coupes colorées à l'hématoxyline montrent les coagules de la même couleur à peu près que les noyaux. La fuchsine picriquée les différencie mieux par la couleur brune qu'ils prenaient.

Nous les avons vus surtout dans la partie centrale des lobes, autour des veines sus-hépatiques. Les canaux périlobulaires en présentaient moins souvent et les canalicules de la périphérie des lobules en étaient rarement remplis.

Ces coagulations muco-biliaires étaient disséminées dans les ilots qu'elles n'occupaient que partiellement.

SUR LA PATHOLOGIE DE LA VACCINE

par Mr. GUSTAVO PITTALUGA (Rome).

La question de l'origine microbienne de la vaccine et de la variole a été posée depuis longtemps. Elle s'imposait pour maintes considérations d'ordre clinique, épidémiologique, pour des raisons d'analogie frappantes avec d'autres maladies transmissibles, etc.

Malheureusement, la recherche de l'agent producteur n'a pas donné des résultats sûrs, concordants, sur des points fondamentaux de l'observation morphologique, ni de l'étude expérimentale. Dans ces dernières années on s'est fixé plus particulièrement sur des formes d'inclusions cellulaires définies comme *protozoaires*, et dont nous allons nous occuper un moment dans cette communication; d'autant plus, que quelqu'Auteur a voulu généraliser ce fait, d'ailleurs encore douteux (comme nous verrons), et a cru pouvoir créer tout un ordre de maladies à *sporozoaires*, dans lequel sont comprises la *clavelée*, la *variole*, la *vaccine*, le *cancer*, la *syphilis*, la *conjonctivite granuleuse*, etc.

C'est à M. le prof. Bosc, de Montpellier, qu'on doit cette conception un peu hardie; il a aussi décrit le parasite de la clavelée, ou variole du bétail, comme un *sporozoaire* dont on peut suivre quelques phases d'évolution, dès les formes anucléées, jusque à la forme enkystée, après dissociation et disgrégation du protoplasme de la cellule hôte. On aurait à faire avec des éléments caractéristiques, tout à fait semblables à ceux qui représentent les parasites de la vaccine et de la variole humaine, suivant les descriptions de Guarnieri etc. (*Cytorictes vaccinae*); ces corpuscules parasitaires pourraient se rencontrer et se

mettre en relief dans les lésions cutanées, dans la cornée, dans les poumons de l'animal claveleux, et dans la lymphe fraîche ou le sang.

Depuis l'année 1897 (Communication au XII Congrès international de Médecine, à Moscou), M. Bosc a publié plusieurs Mémoires à ce sujet. Dans ses derniers travaux, il insiste encore sur la grande analogie qui existe entre les lésions cellulaires propres de ces *épithélioses* (clavelée, variole et vaccine) qu'il croie représenter des inclusions parasitaires, et les dispositions intracellulaires caractéristiques des tumeurs cancéreuses.

A notre avis, il n'est pas nécessaire une étude critique approfondie de la question, pour s'apercevoir qu'il y a là une erreur d'interprétation et qu'on a mis beaucoup de bonne volonté pour arriver à des conclusions que les données expérimentales ne justifient d'aucune manière. Plusieurs observateurs, qui se sont occupés directement de l'étude de l'étiologie des carcinomes, ont dû reconnaître qu'il nous manque encore, non seulement toute démonstration des caractères morphologiques et des qualités biologiques du supposé parasite, mais la preuve définitive sur son existence et sur la nature de cet agent producteur. A ce propos, Borrel, entre autres, a déjà fait une critique complète (dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901, etc.) des théories, des hypothèses, des prétendues découvertes, enfin aussi des données acquises définitivement à la science, pendant tant d'années et de travaux adressés à la solution du problème.

Je laisse par conséquent de côté cette partie de mon examen critique—la partie qui touche à la pathogénie parasitologique du carcinome—en relation avec les observations de Bosc, en me limitant à relever qu'on a voulu trop s'appuyer sur les résultats des études des lésions vaccinales, varioliques et claveleuses, pour les généraliser et les appliquer à la recherche de faits analogues, dans des procès morbides fort éloignés. Au point de vue théorique, ou mieux encore, au point de vue logique, ce moyen et cette méthode n'ont qu'une valeur très secondaire, la valeur d'un argument d'analogie, trop souvent contredit dans les phénomènes de la physiologie générale; au point de vue pratique et expérimentale, on a adopté et utilisé des données, en soi même non définitivement ni suffisamment prouvées.

Et c'est justement sur cela que je veux m'entretenir un moment, en examinant l'état actuel de nos connaissances sur l'origine parasitaire de la clavelée, de la vaccine et de la variole, surtout pour avoir l'occasion de communiquer les conclusions d'une étude très sérieuse et très complète, qui n'a pas encore été publiée, et qui a été faite dans le labo-

ratoire d'Anatomie comparée de Rome, dirigé par mon maître M. le Prof. B. Grassi, par Mlle. le Dr. A. Foà.

Pour ce qui touche à la clavelée, dont les analogies avec la variole et la vaccine humaine devaient servir pour contrôler les résultats de l'étude histologique et parasitologique (des lésions cutanées surtout) dans ces deux dernières maladies, je dois rappeler ici les objections que Nocard fit à Bosc, pendant la même année 1901. Bosc avait observé dans le sang des animaux claveleux les mêmes formes, les mêmes éléments, interprétés par lui comme parasites, qu'il avait vus et décrits dans les lésions épithéliales et dans les poumons. Or le sang de ces animaux, n'est pas virulent dans aucune période de la maladie. Il y avait là une contradiction, dont une explication relative, après quelques résultats positifs d'inoculation du virus claveleux par le sang, communiqués par Bosc (1), nous est donnée à la pag. 639 du traité de Nocard et Leclainche «*Les maladies microbiennes des animaux*». (3^{me} édition, t. I. p. 639): «Nocard et Roux ne constatent la virulence dans le sang des animaux claveleux, ni au moment de la réaction fébrile, qui marque le début de l'infection (cinquième ou sixième jour), ni pendant l'évolution des pustules ni au moment de la mort par complications intestinales ou pulmonaires. Pourtant il n'est pas douteux que, dans l'infection naturelle, le virus emprunte la voie sanguine pour aller du poumon à la peau; c'est ainsi que Bosc réussit, dans quatre expériences, à transmettre la clavelée par inoculation sous-cutanée ou intrapéritonéale de 20 à 120 centimètres cubes de sang recueilli dans les moments qui précèdent l'éruption ou pendant celle-ci. Ces résultats montrent que le sang virulent ne contient que des traces de virus».

Mais il y a des observations plus importantes encore: Borrel a prouvé (1) que «dans le cas d'une filtration rapide, extemporanée, sous pression etc., le virus claveleux dilué passe quelquefois à la bougie Berkefeld». Cela démontre évidemment qu'on a à faire avec un virus d'une ténuité extrême. En tout cas, cela fait bien douter sur la nature des inclusions cellulaires des pustules, des lésions pulmonaires, etc., décrites comme des parasites. Comme le disent Nocard et Leclainche, «il devient probable que la virulence est due, dans la clavelée, à des microbes d'une extrême ténuité, analogues à ceux de la péripleurmonie ou de la fièvre aphteuse».

En somme, la nature du parasite de la clavelée n'est pas démontrée.

(1) Bosc.—Démonstration de la virulence du sang dans la clavelée (*Comptes rendus de la Soc. de Biol.* 1902, p. 112).

Passons aux formes parasitaires de la variole et de la vaccine, et surtout au *Cytoryctes*, dont l'étude complète, comme je viens de le dire, a été faite par Mlle. le Dr. A. Foà.

Nous laisserons de côté toute l'histoire des recherches et la littérature antérieures à 1892. C'est à cette époque que remonte l'étude si intéressante de Guarnieri. (1) Cet auteur démontra qu'à l'intérieur des cellules du corps de Malpighi, aussi dans les lésions de l'infection variolique humaine, que dans la vaccine, existaient presque toujours, à côté du noyau des petites formations, des corpuscules particuliers qui prenaient la coloration avec intensité. Il pensa alors d'en faire un transport sur des surfaces épithéliales vivantes, et il adopta la cornée du lapin.

Cette méthode est restée classique, et on est pourtant redevable à Guarnieri d'avoir trouvé et indiqué un moyen facile et constant pour la reproduction et pour l'étude minutieuse des corpuscules intra-cellulaires caractéristiques des lésions épithéliales dans la variole et la vaccine.

L'interprétation sur la nature de ces inclusions cellulaires ne fut pas douteuse pour Guarnieri. Sur la base des considérations suivantes:

- 1.° Existence de mouvements amiboïdiens dans ces corpuscules observés à fraîche,
- 2.° Distribution variable de ces corpuscules: les plus petits dans les cellules périphériques, les plus grands dans les éléments centraux et les points d'ulcération,
- 3.° Aspect morphologique de ces corpuscules, dans lesquels on pouvait voir quelque fois un noyau et des vacuoles,
- 4.° Reproduction intracellulaire par scission (?),
- 5.° Propriétés destructives caractéristiques sur les épithéliums cornéaux,

Sur les bases, je dis, de ces considérations, Guarnieri interpréta ces corpuscules comme des êtres vivants, comme les agents producteurs des lésions varioliques et vaccaniques (l'étude a été faite surtout dans les lésions vaccaniques), comme des parasites, et très probablement, des *protozoaires*, qu'il appela *Cytoryctes vaccinae*, et *Cytoryctes variolae* (2).

(1) GUARNIERI G.—Ricerche sulla patogenesi ed etiologia dell'infezione vaccinica e vajolosa. (*Arch. per le scienze mediche*, 1892, XVI, n.° 22).

(2) Guarnieri avait été précédé dans l'observation d'inclusions cellulaires semblables, et dans la dénomination, par L. PFEIFFER (1837), qui a nommé *Monocystis epithelialis* des formes, du reste mal définies et mal reproduites dans les figures de son travail, observées dans les lésions pustuleuses des mammi-fères et de l'homme.

Depuis l'année 1892, Guarnieri publia les résultats de nouvelles recherches, qui confirmaient ses concepts. Dans le même temps, un nombre considérable de savants s'occupait de la question, et commençait la critique expérimentale des observations de Guarnieri.

Nous pouvons compter comme favorables aux conclusions de cet Auteur les Mémoires de Monti (1893-94), de L. Pfeiffer (1894), de Sicherer (1895), de Bossalino (1898), de Wasilewsky (1901), etc.; par contre, ont donné des interprétations différentes sur l'origine des corpuscules vacciniques, Ferroni et Massari (1893), Salmon (1897) qui l'attribuaient exclusivement à des inclusions et altérations leucocytaires; surtout Hückel, auquel nous devons un des travaux les plus intéressants sur la question (1).

Nous allons voir, suivant les recherches écoutées dans le laboratoire d'Anatomie comparée de Rome, quels sont les caractères morphologiques et biologiques des *Cytoryctes*. Comme le moyen le plus indiqué pour l'étude des formes d'inclusion, était l'épithélium cornéal, il était nécessaire de prouver que les propriétés du vaccin se conservent dans le virus cornéal. On connaît depuis longtemps que la vaccine se conserve dans la glycérine, qu'elle résiste au dessèchement et à l'eau distillée. Or, si l'on soumet à ces procédés le virus cornéal, on peut constater qu'il maintient toute son activité: naturellement, on en déduit que le virus cornéal contient, avec toute probabilité, toutes les prétendues formations parasitaires qu'on rencontre dans la vaccine directe, et partant, qu'on peut l'utiliser pour l'étude complète de ces formes.

En faisant des sections de l'épithélium cornéal après fixation etc., et en prenant comme éléments de comparaison des épithélium cornéaux préalablement soumis à l'action de différents agents, d'ordre mécanique (incision etc.) ou chimique etc., on peut voir que les altérations histologiques produites par ces actions passent par degrés jusqu'à l'aspect exact des *Cytoryctes*, c'est à dire des formes d'inclusion cellulaire décrites par Guarnieri dans la cornée vaccinique. Par la méthode de Biondi on ne réussit pas, c'est vrai, dans ces cas d'altérations artificielles, mécaniques ou chimiques, à démontrer les corpuscules colorés en bleu, caractéristiques de la vaccine et du virus cornéal; mais, si on examine aussi des sections nombreuses d'épithélium cornéal vaccinique, on y voit très clairement une foule de formes de pas-

(1) HÜCKEL.—Die Vaccinekörperchen (*Zieglers Beiträge z. Pathol. Anatomie*, 2, 1893, supplément).

sage, représentées quelque fois seulement par des granulations éritrophiles, rouges, comme on les rencontre dans les cellules de l'épithélium cornéal soumis aux agents physiques et chimiques indiqués..

(Voir la suite à la fin de la séance de ce jour.)

«ANTISEPSIA LINFÓCITARIA»

por el Dr. EDUARDO GARCÍA SOLA (Granada).

No tanto para la exposición de nuevas investigaciones, como para la sistematización didáctica de un punto doctrinal que ostenta el más caótico indeterminismo, nos resolvemos á ocupar por breves momentos vuestra atención con el examen de uno de los varios factores que integran el vastísimo problema de las defensas orgánicas frente á las acciones morbosas de origen parasitario.

§ 1.º *Inmunidad y antiseptia mesodérmica.*

Las dudas comienzan desde que se intenta precisar el concepto de la palabra *inmunidad*, término el más genérico y comprensivo de todas aquellas defensas contra las influencias microbianas. En recto sentido, la inmunidad expresa un estado absolutamente refractario, no sólo para el desarrollo infeccioso, sino también para la penetración y pululación de los agentes parasitarios en el organismo, pues cuando estos han logrado instalarse ya en los tejidos y emprendido la lucha, por más que en ella sucumban, sea mediante la acción fagocítica ó merced á la neutralización de las antilisinias, no puede admitirse la perfecta invulnerabilidad del individuo, toda vez que, si bien se mira, en ese combate, aunque victorioso, se representa el principio, la iniciación de todas las enfermedades infecciosas. Nada, por lo tanto, tan impropio como extender el concepto de la inmunidad á la significación de los múltiples estados bactericidas, sean estos debidos á la concurrencia de las alexinas ó á la directa acción fagocitaria seguida ó no de la fagolisis.

La precedente indeterminación nos mueve á fijar el carácter mucho más limitado del concepto de la inmunidad. En la construcción de los

organismos superiores, y conforme al impulso preestablecido en el ideoplasma ó sustancia hereditaria, se especifican histológicamente los elementos celulares y á la vez se disponen arquitectónicamente para modelar las formas estructurales y exteriores de los órganos y aparatos. Apreciado en síntesis todo este admirable proceso histogénico y organogénico, podemos reducirlo á la construcción de un conglomerado celular tubuliforme, interior y exteriormente revestido por elementos celulares de gran resistencia contra la acción de los agentes exteriores, siendo, por el contrario, muy vulnerables las células comprendidas entre estas dos capas de protección. A esta variada resistencia corresponde un distinto abolengo blastodérmico, pues los elementos refractarios derivan de blastomeras constitutivas de las hojas extremas del blastodermo, al paso que son mesodérmicos los tejidos más vulnerables, sin que invalide esta proposición el origen ectodérmico de los centros nerviosos, cuyas lesiones microbianas iniciales son rarísimas y suelen afectar previamente á la neuroglia ó á los elementos vasculares.

Tenemos, pues, una invulnerabilidad cortical ó epitelica, que constituye el absoluto estado refractario y que es la única á quien corresponde el legítimo concepto de la inmunidad, toda vez que merced á ella se cierra la puerta de entrada á los agentes microbianos, impidiendo su cultivo intraorgánico, y, por consecuencia, todo peligro de infección. Por el contrario, cuando los gérmenes patógenos consiguen atravesar esta barrera epitelica, podrán surgir nuevas defensas orgánicas que les saldrán al paso y hasta los destruirán ó neutralizarán el efecto de sus tóxicas; pero, según antes indicamos, hasta en estos casos favorables ya la lucha se entabla, las reacciones humorales ó celulares germicidas se desenvuelven, la diapedesis fagocitaria se establece, la reacción curativa ó fuerza medicatriz de los antiguos entra en plena actividad, y, por lo tanto, la infección está iniciada, pues no hay concepto más expresivo y característico del estado morbozo, en su aspecto de proceso vital, como el que lo representa por la reacción de las potencias conservadoras frente al desequilibrio suscitado por los agentes de enfermedad, sean ó no parasitarios. Así lo comprueba el hecho, demostrado experimentalmente por Metchnikoff, de coexistir casi siempre una inflamación séptica con la penetración de microbios en los organismos refractarios, si bien aborta aquel proceso, dominado, á poco de nacer, por el enorme aflujo leucocítico debido á quimiotaxis positivas que anularan, mediante la fagocitosis, el efecto de la invasión bacteridiana.

De lo expuesto se infiere que no es posible comprender ésta indem-

nidad mesodérmica sin reacciones orgánicas defensivas, y por tanto sin un principio del proceso vital de la infección, siendo en consecuencia muy impropio aplicar á estos casos el significado genuino de la palabra *inmunidad* que debe reservarse para la invulnerabilidad absoluta garantizada y motivada por la integridad de las protecciones corticales epitélicas; permitiéndonos substituir aquel término por el de *antiseptia mesodérmica*, que ya expresa, no una preservación ó estado refractario absoluto, sino la extinción de iniciales acciones microbianas por virtud de las aptitudes bactericidas del organismo.

§ 2.º.—Agentes de la antiseptia mesodérmica.

Los organismos celulares preferentemente aptos para la destrucción microbiana ó para la neutralización de las toxinas bacterideas, pertenecen al grupo general de células linfoides, donde se comprenden los leucocitos de la sangre, las células movibles de la córnea y tejido conjuntivo, los corpúsculos de la linfa, varias células de la médula ósea y las del tejido citógeno ó adenoide en todas sus formas, y, aún fuera de aquel grupo, algunos otros elementos celulares como los elasmatocitos, las células endoteliales y hasta las de la neuroglia según Marinesco. En todas ellas, pero especialmente en las primeras, la permeabilidad y blandura de su protoplasma, la carencia de ectoplasto, la existencia de vacuolas digestivas, y la movilidad amiboidea de su espongioplasma, constituyen circunstancias muy adecuadas para el englobamiento fagocítico de los microbios y su digestión ó destrucción ulterior intracelular, hecho ya demostrado por Metchnikoff hace veinte años, después de algunas vagas indicaciones de Glüge, Cohnhein y Pfeiffer.

En algunas de estas células linfoides se ha querido vincular de un modo predominante la virtualidad antiséptica fagocitaria, y así se ha supuesto que los leucocitos cosinófilos, los pequeños ó linfocitos y las células de Ehrlich eran poco aptos para la fagocitosis bacteridiana, que realizaban, en cambio, con todo vigor los grandes leucocitos, especialmente los plurinucleares y de protoplasmas muy granuloso. No podemos, sin embargo, subscribir á esta opinión, al menos en lo que tiene de exclusiva. En primer lugar, no es legítima la distinción entre leucocitos unicelulares y pluricelulares, pues estos últimos no suelen contener más que un solo núcleo, si bien arriñonado, giboso ó lobulado, por lo que les conviene el nombre más legítimo de células con *núcleo polimorfo*, que les ha dado Lázarus. Por otra parte, según la especie bacteridiana invasora, y según el órgano invadido,

pueden actuar indiferentemente unos ú otros elementos con perfecta aptitud fagocítica, pues hemos visto al bacilo tífico aprisionado en pequeños linfocitos de las placas citógenas intestinales, y en la serosidad del edema provocado por la inoculación de la bacteria del pus azul pululan leucocitos eosinófilos con varios microbios englobados.

Resulta, en cambio, mucho más práctico separar los fagocitos, con cuya denominación creemos pueden designarse todas las células linfoides, en *macrófagos*, ó principalmente englobadores de otras células como los hematíes y *micrófagos* ó que ingieren preferentemente microbios; apareciendo comprobado que los primeros se originan de los ganglios linfáticos y del bazo, mientras que los segundos proceden sobre todo de los mielocitos granuloso de la médula osea.

Pero si la fagocitosis se favorece por las condiciones estructurales de estas células dotadas de movimientos amiboideos, coadyuva también al éxito de su función antiséptica el hecho de una diapedesis copiosísima que nunca falta en el proceso de toda infección. Muchas teorías aspiran á explicar las causas de esta exagerada extravasación leucocítica, pareciendo lo más probable que las lisinas microbianas modifiquen directamente los centros vasomotores paralizando la acción constrictora ó exaltando la dilatadora, ó bien que las bacterias exciten las terminaciones nerviosas periféricas y por vía refleja se produzca la dilatación vascular. Sea cualquiera su causa, el resultado es que por el hecho de esta diapedesis, aumenta el número de las células fagocitarias concurrentes á la lucha frente á los microorganismos patógenos.

No basta, sin embargo, este copioso aflujo de elementos germicidas procedentes de los vasos para neutralizar el efecto de la infección. Se necesita la avidez de la célula linfoidea para salir al encuentro del microbio invasor, atraerlo hacia su masa y operar su englobamiento, explicándose esta fuerza de atracción por la quimiotaxia positiva que se establece entre las bacterias ó sus productos y los protoplasmas leucocitarios. A pesar de los trabajos de Lange, Buckner, Kluge, etc., resultan todavía muy oscuras las condiciones de este proceso de atracción, ignorándose si para él intervienen alexinas celulares que atraen al microbio, ó es la toxina de éste quien ejercita la quimiotaxia positiva cerca del paraplasma celular, sospechando algunos, con Roux, que se produce la concurrencia leucocitaria al foco infeccioso por una excitación provocada en los fagocitos por las *estimulinas* ó alexinas excitadoras que parece fabrican las células eosinófilas.

De cualquier manera que sea, y prescindiendo de estas conexiones de mutua atracción, el estado bactericida ó antiséptico, se constituye

fundadamente por el propio leucocito, aprisionando en su seno, y destruyendo bien pronto, al microbio invasor, sin que para este caso, ni aun para la inmunidad adquirida por las vacunas, pueda jamás prescindirse de la actividad celular que tanto nos ha distanciado hoy de las antiguas teorías humoresales profesadas por Emmerich, Stern, Arkharoff, Nissen y otros muchos observadores.

Debe, no obstante, reconocerse que en algunas infecciones (tétanos, carbunco, tifus) no interviene de un modo exclusivo el fagocitismo en el estado bactericida, realizando la neutralización antiséptica las alexinas leucocitarias que obran sobre los microbios vivos y aun quizá las mismas antitoxinas. Pero como en uno y otro caso se trata de productos emitidos por el protoplasma linfocítico, debemos resumir este punto consignando que el agente fundamental de la antiseptia intraorgánica se representa por las células linfoides ó por sus productos exoplásmicos.

§ 3.º *Antiseptia linfocitaria innata.*

La propiedad germicida de las células, ya se represente por la actividad fagocítica ó por la expresión de principios neutralizantes, reconoce ante todo por causa la influencia hereditaria, y su virtualidad, distinta en cada especie animal, varía también según los diferentes microbios invasores. Así vemos que los felinos, reptiles y batráceos son refractarios á la bacteria carbuncosa, para la que tan vulnerables se muestran los rumiantes y los solípedos; el bacilo de Lustgarten sólo es eficaz ante las células del organismo humano, y el del muermo no se cultiva en las gallináceas ni en el cerdo. Hasta en la misma especie zoológica se marcan diferencias á este respecto, y todos saben la mayor resistencia del hombre de raza negra al paludismo y á la fiebre amarilla y su mayor aptitud para la infección tuberculosa.

Abordemos la explicación de estos hechos inquiriendo la esencia íntima de ese estado refractario innato ó hereditario, para lo que necesitamos recordar el principio fundamental de la herencia. La transmisión de los caracteres hereditarios se opera mediante la substancia germinal ó ideoplasma del óvulo y del espermatozoo, que retiene las propiedades de los ascendientes. Entre aquellos caracteres figura el vigor antiséptico ó refractario de las células, variable según la especie y también distinto en cada individuo conforme á la específica de resistencia ó de poder bactericida transmitido por el ideoplasma. Pero á su vez, este poder antiséptico es la resultante de las inmunidades acumuladas en la materia germinal de todos los ascendientes como

consecuencia de las nuevas propiedades adquiridas por las células á causa del influjo de los agentes exteriores. En efecto, obrando estos reiteradamente sobre la totalidad orgánica, impresionan la substancia germinal, mueven á las células en el sentido de nuevas reacciones ó de insólitos funcionalismos que cambiarán la parte material del ideoplasma, haciéndole adquirir propiedades, caracteres y aptitudes que trasmite indefectiblemente á las células hijas, y por consecuencia que el ascendiente propaga á su posteridad.

En los organismos elementales observamos con toda claridad estas nuevas propiedades adquiridas por la substancia germinal mediante la acción de los agentes exteriores. Numerosos microbios, cultivados á una alta temperatura ó en medios nutritivos especiales, pierden su virulencia, transmitiendo á sus descendientes el mismo carácter de atenuación durante varias generaciones; y del propio modo podemos exaltar su virulencia ordinaria haciéndoles pasar por organismos muy receptores ó mediante la acción de varios agentes físicos. A la impresión del medio, á la reacción que despierta en la materia viva y á la modificación que ella experimenta por la sucesión y persistencia de tales acciones debe imputarse la nueva tendencia de la materia germinal, que trasmite los caracteres así adquiridos á las nuevas generaciones que la subsiguen.

También los organismos pluricelulares nos ofrecen acabados ejemplos de estas transmisiones hereditarias. Sin contar los experimentos de Tizzoni, inmunizando conejos contra la rabia y ratones contra el tétanos, y observando que los descendientes de estos animales conservaban la propia inmunidad, resulta todavía más demostrativa la siguiente investigación de Enrich: tanto la *ricina* como la *abrina* son altamente tóxicas para el ratón, en el que á muy pequeñas dosis producen una violenta inflamación del tubo digestivo seguida de muerte á las pocas horas; pero la ingestión continuada de éstas substancias en cantidades mínimas y crecientes, mezcladas con los alimentos, consigue inmunizar al animal, que, así refractario, resiste á dosis mortales para otros ratones no sometidos á este tratamiento. Esta defensa orgánica se ha establecido no sólo para el tubo digestivo, asiento de la impresión ascendente de dosis mínimas, sino que se generaliza á todo el organismo, pues el ratón continúa refractario á la inyección subcutánea de la *ricina* y al depósito de esta substancia en la conjuntiva ocular; siendo lógico concluir que ella se difundió, en pequeñas dosis, desde el tubo digestivo á todos los tejidos arrastrada por los líquidos plásmicos, y su acción gradual y creciente sobre las células fué desarrollando en ellas reacciones de neutralización, también graduales y

crecientes, que terminan por conferirles la inmunidad para dosis vivamente tóxicas en organismos no habituados.

Y es tan permanente esta nueva aptitud celular que los animales inmunes ante la *ricina* transmiten á sus descendientes el propio estado refractario, si bien se observa el hecho curioso de que el óvulo es más eficaz que el espermatozoo para esta transmisión, pues la inmunidad es más completa en los ratones hijos de madres refractarias y de padres comunes que en los nacidos de madres no inmunizadas y de padres refractarios. Semejante circunstancia la explica Hertwig suponiendo que el veneno, circulando con los líquidos plásmicos, no ha podido impresionar, dada la poca duración del experimento, más que el plasma nutritivo de las células, quedando el ideoplasma, por su mayor estabilidad y por estar menos expuesto á los agentes exteriores, completamente exento de aquella gradual influencia tóxica, y como al acto de la concepción casi solo concurre por parte del padre la substancia nucléica germinal, mientras que el óvulo aporta además la materia nutritiva de su protoplasma, que fué sólo la impresionada en el ascendiente, se comprende así la mayor eficacia de la madre para transmitir el estado refractario. Sin embargo, cuando las influencias exteriores, sean tóxicas ó microbianas, obran reiteradamente por espacio de mucho tiempo alcanzan ya y modifican el neoplasma, y las nuevas propiedades, refractarias en este caso, se revelan lo mismo en el espermatozoo que en el óvulo, confiriendo el padre la misma inmunidad que la madre.

Resulta de lo expuesto que las aptitudes bactericidas ó antisépticas de las células provienen ante todo de las propiedades recibidas por el ideoplasma de los ascendientes, y que esta cualidad puede también reforzarse, y aun adquirirse totalmente cuando no se posea, merced á influencias exteriores que actúan sobre el propio individuo. Esta última es la inmunidad ó antiseptia adquirida, á la que vamos á consagrar muy pocas palabras.

§ 4.º—*Antiseptia linfocitaria adquirida.*

El estado de resistencia contra la infección puede ser adquirido por la vacunación, el antagonismo infeccioso, la existencia de una infección anterior, etc., etc., pero su causa próxima ó genésica siempre estriva en las nuevas aptitudes celulares que anulan el efecto de la invasión bacteridiana. Toda función orgánica, que no es más que la resultante de las actividades celulares, se desarrolla y perfecciona con el ejercicio repetido y sistemático del dinamismo que la consti-

tuye, y las actividades fagocíticas, como las formaciones exoplásmicas generadoras de alexinas, antilisinias, etc., que al fin y al cabo funciones celulares son, se tienen que vigorizar obligadamente con el ejercicio del combate microbiano. Si esta lucha es ventajosa para el organismo por la debilidad ó atenuación del agente invasor, como ocurre en las vacunas, con estos fáciles combates se van adquiriendo vigorizaciones nuevas, suficientes para neutralizar más serias infecciones ulteriores; y si se trata de una violenta infección anterior, á las nuevas aptitudes creadas por la lucha, se agregará el agotamiento del medio, la persistencia de antitoxinas fabricadas por los microbios y aun quizá la impregnación celular de principios neutralizantes que constituyen al organismo en estado refractario.

También interviene en estos casos un nuevo factor que pudiera considerarse como verdadera tolerancia adquirida por el hábito ó la costumbre, y que se contrae por la repetición de acciones microbianas capaces de embotar la receptividad morbosa del organismo sometido á tan reiteradas influencias. Semejante tolerancia encuentra su comprobación analógica en el *mitridatismo*, ó inmunidad para los venenos conferida merced á la ingestión anterior de dosis mínimas y sucesivamente crecientes, y á su vez ella explica multitud de hechos que caen bajo la más vulgar observación, como el estado menos resistente de los individuos que llegan á localidades donde existen focos infecciosos comparado con la inmunidad relativa del vecindario autóctono, y la mayor receptividad de los que, habiendo abandonado el paraje infeccioso, vuelven al mismo pasado algún tiempo, durante el cual se extinguió el hábito contraído por la continuada acción del agente morboso.

Respecto al mecanismo íntimo de la antisepsia leucocitaria, sea innata ó adquirida, son muchos los puntos que aun resultan oscuros ó en litigio, debiendo limitarnos á exponer la concepción más general y menos controvertida, en la forma que nosotros la comprendemos.

Con la palabra *citasa* se designa el propio fermento de las células, y como parece distinto el que producen las macrófagas y las micrófagas, de aquí su división en *macrocitasa* y *microcitasa*. El primero de estos dos fermentos, frente á los microbios, revela solo un poder fijador que favorece la acción del verdadero fermento bactericida representado por la *microcitasa*; del propio modo, ni más ni menos, que la *enteroquinasa* del jugo intestinal vigoriza la acción de la *tripsina* del jugo pancreático obrando como fijadora. Por sí sola, la macrocitasa no confiere poder refractario á los humores que la contienen, y ya Pfeiffer y Moxter demostraron hace años que los exudados ricos en

leucocitos macrófagos son menos bactericidas que el suero de la sangre del propio animal, comprobando, en cambio, Gengou que los exudados abundantes en micrófagos son mucho más germicidas que la serosidad sanguínea de los mismos animales. Luego es el leucocito micrófago el generador de la verdadera citasa bactericida, si bien la acción de esta se refuerza cuando concurre el fijador que para nosotros es emitido por las células macrófagas y aun quizá también por la disgregación ó *citólisis* de cualquier organismo leucocitario.

De lo expuesto se infiere que el poder antiséptico de los humores emana de la actividad de las células linfoides, y que tanto el fermento como el fijador son productos exoplásmicos que pasan al líquido intercelular confiriéndole aptitudes refractarias ó microbicidas, conclusión que además concuerda con las investigaciones de Löwit, Jacob y otros observadores. Se ha supuesto también que la precedente acción antiséptica se favorecía por existir en los humores un agente conglutinador que, englobando á los microbios en colonias densas, enfrenaba su virulencia y favorecía en muchos casos la ulterior prehensión fagocitaria. Para nosotros este hecho existe, pero no exige inquirirle una causa especial, pues representa un caso ordinario de fibrinogénesis, que siempre es obligada cuando la sangre ó los plasmas linfáticos se ponen en contacto con cuerpos diferentes del endotelio vascular, seroso ó conectivo (células fijas), y alrededor de los microbios se congutina la substancia fibrinógena, por falta del neutralizante, de la trombina, del propio modo que alrededor de una uguja ó cualquier otro cuerpo extraño introducido en los vasos.

Pero la acción bactericida se realiza más frecuentemente dentro de las células linfoides micrófagas, y su mecanismo íntimo sólo permite hoy establecer las proposiciones siguientes. Desde luego la confluencia ó aproximación del microbio y del fagocito es dependiente de una quimiotaxia positiva; sin embargo, el acto mismo de la penetración intracelular es un fenómeno vital y activo del protoplasma fagocítico que se apodera del microorganismo por los pseudópodos que emite. Por regla general, la bacteria entra viva, ó sólo aletargada por fijadores ó conglutinantes plásmicos, pues en las formas espiroideas se sorprenden sus movimientos intracelulares, y á poco de penetrar se la ve rodeada de un limbo claro, debido posiblemente á un líquido diáfano, que no tarda en aumentar, formando vacuolas intraprotoplasmáticas representantes de *tonoblastos* ó verdaderas cavidades gástricas. Allí, los microbios incluidos van desapareciendo por una digestión intracelular, en la que intervienen tres factores: primero, el *fijador*, del que ya venían impregnados los microorganismos;

segundo, la *microcitasa*, ó verdadero fermento digestivo; y tercero, un medio ácido indispensable, quizá representado por el *ácido nucleico*, producto de los núcleos leucocitarios. Por último, en el interior del fagocito, no es raro que sobrevenga la *bacteriolisis*, ó disgregación granular microbiana, precediendo á la total desaparición de los organismos incluidos; sin embargo, este hecho es más común en los plasmas refractarios, constituyendo allí el conocido fenómeno de Pfeiffer.

CONCLUSIONES

1.^a La antisepsia intraorgánica es siempre determinada fundamentalmente por la actividad celular.

2.^a Los humores despojados de células no tienen más virtualidad antiséptica que la conferida por los linfocitos que en ellos pulularan, ó por los órganos donde éstos se fabrican.

3.^a El poder refractario innato es cualidad del ideoplasma, y resultante de propiedades neutralizantes iniciales en cada especie, ó de la acumulación de inmunidades adquiridas por los ascendientes.

4.^a El estado refractario adquirido resulta de modificaciones experimentadas y de aptitudes nuevas adquiridas por los elementos leucocitarios, quienes á veces difunden al medio plásmico propiedades neutralizantes; y

5.^a El procedimiento más general y mejor determinado de la antisepsia intraorgánica se representa por la acción fagocitaria.

«ZUR PARASITAREN AETIOLOGIE DES CARCINOMS»

par Mr. HONDA TADAO (de Berlín).

Meine Herren; In der letzten Zeit ist die Frage ob das Carcinom eine parasitäre Krankheit sei, lebhaft und eifrig discutirt worden, in dessen hat alle Mühe kein greifbares Resultat ergeben. Wie Sie wissen, schwoll die Litteratur über Krebsparasiten etwa seit 2 Jahrzehnten immer mehr an, und wir sind jetzt kaum umstände, diese ungeheuere Litteratur hier zu skizziren. Die meisten Krebsparasiten sind bereits als Irrtum nachgewiesen. Doch sind die in der letzten Zeit als solche gedeuteten Gebilde wohl charakterisirt und deren Natur auch nicht leicht zu ermitteln. Zu solchen Krebsparasiten gehören die von Plimmer-Gaylord, sowie die von v. Leyden und Feinberg beschriebenen Zeileinschlüsse.

Ich habe versucht, meine Herren, durch eine Nachprüfung der Arbeiten der erwähnten Autoren festzustellen, erstens, ob die Krebsparasiten der erwähnten Autoren von verschiedener Natur sind, wie die betreffenden Autoren glauben. Zweitens, ob sich solche Körperchen wirklich in allen Carcinomfällen constant nachweisen lassen. Drittens, ob dieselben bei keinen anderen Neubildungen und entzündlichen Processen und keineswegs in normalen Geweben vorkommen. Viertens, ob die Anwesenheit der 'angeblichen Parasiten der Proliferation der Carcinomzellen entspricht and schliesslich fünftens, näher zu untersuchen, worum es sich eigentlich bei solchen Gebilden handelt.

Um diese Fragen zu beantworten, habe ich 74 Carcinomfälle und als Controlmaterial 77 Fälle nicht carcinomátoser Neoplasmen, sowie entzündlicher Processe und 7 normale Geweben genau nach den technischen Angaben von Plimmer und Feinberg untersucht. Für die Untersuchung benutze ich sowohl frisches Operations-als auch Leichenmaterial, das letztere allerdings nur, wenn es gut erhalten war. Meine Herren; Auf Grund meiner bisherigen Untersuchungen glaube ich folgende Schlüsse ziehen zu dürfen:

1. Die gegenwärtig in Frage stehenden wohlcharakterisirten Gebilde von Plimmer (Gaylord), Feinberg und wahrscheinlich auch von v. Leyden sind keinesweg von ungleicher Natur, wie die genannten Autoren glauben. Sie sind alle gleichartige Gebilde, die ihr verschiedenes Aussehn lediglich differenten Methoden verdanken.

2. Die erwähnten Gebilde sind bloss in einer bestimmten Art der Carcinome anzutreffen, nämlich in Drüsencarcinomen. In einer grossen Anzahl anderer Carcinome, wie die der Haut und der mit Plattenepithel überkleideten Schleimhäute fand ich niemals die typischen Plimmer'schen Körperchen. Andererseits fand ich aber ganz analoge Gebilde bei anderen Neoplasmen und entzündlichen Processen, wenn auch selten und spärlich. Diese Befunde sprechen gegen die Annahme der parasitären Natur. Ferner spricht gegen eine solche Annahme das Missverhältniss zwischen dem spärlichen Vorkommen der Gebilde und der äusserst entwickelten Proliferationsfähigkeit der Carcinomzellen.

3. Die Natur der fraglichen Gebilde der genannten Autoren lässt sich gegenwärtig nicht sicher aufklären, wenn sie auch sicher nicht als Krebsparasiten betrachtet werden können. Sie werden wahrscheinlich durch eine Secretion hyaliner Substanz in das Zellprotoplasma hervorgebracht oder sie entstehen auch durch eine partielle hyaliner Entartung des Zellprotoplasmas, hervorgebracht oder sie entstehen auch durch eine partielle hyaline Entartung des Zellprotoplasmas. Die erste

Annahme könnte für die meisten Befunde ihre Geltung finden. Doch bedarf dies noch weiterer Erforschung.

4. Ich erkläre mich somit zum Gegner der parasitären Aetiologie des Carcinoms insofern, als ich die Meinung vertrete, dass alle bisher als Krebsparasiten beschriebenen Gebilde keine sind und bin nur dann bereit, Krebsparasiten anzunehmen, wenn gezeigt wird, dass es irgend einen Parasit gibt, der das Carcinom erzeugen kann.

Discussion.

Mr. GALVIN G. PAGE (Boston).

On peut trouver les résultats des études sur l'étiologie de carcinome faites à Boston à l'Ecole de Médecine de l'Université d'Harvard dans «The Journal of Medical Research, Volume VII, 1902.

688 Boylston Street, Boston Massachusetts, Etats Unis d'Amérique.

LES CYTOPRECIPITINES

par **Mr. EUGENIO CENTANNI** (Ferrara).

On connaissait la possibilité d'obtenir des anticorps précipitants par vaccination au moyen d'une série de produits solubles d'origine différente, avant tout par des liquides culturels des bactéries (Kraus), et après par le sérum (Tschistowitsch), par le lait (Bordet), par la peptone (Myers) et même par des albumines végétales (Schütze, Kowarski).

Puisque on peut considérer toutes ces humeurs comme des dérivés directs ou indirects, des matériels cellulaires, il devenait fort intéressant d'essayer, si les matériels cellulaires mêmes dépourvus de toute humeur, pouvaient donner naissance à des anticorps précipitants spécifiques vis-à-vis des substances employées dans le traitement.

A cet égard on possédait les résultats négatifs de Nolf, qui n'avait vu naître aucune réaction précipitante en injectant les globules de poule, bien lavés de leur sérum. Toutefois Schütze avait pu obtenir une précipitine pour l'albumine musculaire de l'homme, qui était sans effet sur le sang et l'urine albumineuse humaine. De même Hamburger démontrait des précipitines différentes pour la caséine et pour l'albumine du veau.

Mes recherches peuvent se diviser en trois séries.

Dans la première j'ai vu que le sérum des animaux sains, mélangé avec des produits cellulaires des animaux sains et malades, aussi de la même espèce que d'espèce différente, ne déploie pas d'action précipitante appréciable; il y a quelques cas exceptionnels, mais la précipitation est toujours lente et peu abondante.

Dans la deuxième série je me suis occupé de chercher si on pouvait obtenir, et dans quelle limite, par vaccination des anticorps précipitants de nature hétérologues et surtout homologues. Et je les ai vu paraître dans un certain nombre de cas (traitement du lapin avec l'émulsion rénale, le matériel leucocytaire, et le sang entier du même animal); autrefois à l'eavers, on ne pouvait pas les décélérer, même en employant le traitement hétérologue prolongé (mouton traité par l'émulsion du système nerveux de lapin, et par l'émulsion de myocarde de chien).

La troisième série, à laquelle a été dédiée la plus grande partie de mes recherches, a eu pour but d'établir si dans la résorption des produits de la dissolution des tissus, qui a lieu pendant la maladie, ou pouvait décélérer dans le sérum du sujet, des principes capables de déployer une action précipitante mélangée avec les extraits de tissus détruits.

J'ai essayé dans un certain nombre de maladies de l'homme, du chien, du lapin, aussi spontanées que provoquées (tuberculose, toxine diphtérique, chromate d'ammonium, cantaridine, injection d'émulsion rénale); la durée s'étend des cas aigus de la durée inférieure à une semaine, à cas chroniques de la durée de plusieurs mois.

Dans un certain nombre de cas, surtout à période avancée des maladies à longue durée, on rencontre en effet dans le sang des produits précipitants sur l'extrait des propres tissus, parfois avec un degré d'intensité le plus élevé. De ces produits j'ai pu établir un bon nombre de caractères et les étudier en comparaison avec les précipitines hétérologues les plus connues.

On peut se convaincre de l'existence d'autocytoprécipitine douée de caractères de spécificité vis-à-vis de la race animale, de l'organe qui a été resorbé et de la maladie qui en a modifié la composition. Toutefois ces cas sont assez rares et jamais trop prononcés, du moins en relation avec la technique que nous possédons actuellement pour les décélérer.

La autocytoprécipitine, qu'on rencontre le plus souvent et en plus grande quantité dans le sang des organismes soumis à des longues résorptions pathologiques de tissus offre de singulier, qu'elle possède une partie des caractères de l'éthéropécipitine ordinaire (précipitation en partie fractionnée, caractères physique des flocons, non colo-

rabilité par la méthode de Weigert de la fibrine); une partie de caractères communes avec la formation physiologique de la fibrine (non spécificité ni rapport au tissu, ni à l'espèce animale, insolubilité du précipité dans les milieux qui redissolvent le précipité hétérologue, mêmes limites de précipitation dans les solutions de sels neutres, même sensibilité à l'envers de substances anticoagulantes). Quelques caractères enfin sont individuels aux autocytoprécipitines (la manière de ressentir de la température aussi de part de la précipitine qui se détruit à 52°, que de la précipitable des tissus qui résiste à 70°; la précipitation partielle par simple dilution dans l'eau physiologique, l'insolubilité du précipité une fois formé, la propriété de ne pas traverser les bougies filtrantes.

L'étude s'occupe, en même temps, d'une série des questions secondaires. En ce qui se réfère à la coagulation du sang on rencontre souvent l'existence, à côté de l'action autocytoprécipitante, un retard dans le temps de coagulation; la non retractilité du caillot par mélange d'autocytoprécipitine avec la vraie fibrine; le phénomène des coagulations successives dans le sérum séparé du caillot, où une partie des flocons représente des autocytoprécipités et pas de fibrine.

Et puisque dans les recherches dirigées à décélérer ces produits dans le cours de la maladie, on obtient un nombre considérable de cas négatifs, on devait investiguer les raisons des ces insuccès. Et on a pu établir que parfois les produits résorbés des tissus ne rencontrent pas dans l'organisme les éléments capables de répondre avec formation d'anticorps, en se rappelant que même dans la vaccination hétérologue on rencontre cette incapacité; parfois l'organe se réduit par des procès chimiques pendant la resorption, sous une forme qui a perdu l'activité excitante à la production de précipitine et en réalité, les organes gardés à l'étuve en autolyse aseptique perdent après court délai la capacité de réagir avec des sérums reconnus actifs. En troisième lieu l'anticorps peut être neutralisé dans le sang circulant à mesure qu'il se forme en établissant une réaction entre les humeurs et les produits de la dissolution des tissus. A tout cela il faut joindre des défauts actuels de la technique pour pratiquer ces examens extrêmement délicats et compliqués.

Les résultats des ces recherches offrent intérêt sous trois points de vue:

1° Dans les phénomènes de thrombose qu'on rencontre dans l'organisme on doit admettre une troisième forme à côté du thrombe par coagulation et par agglutination de plaquette, le thrombe par déposition d'autocytoprécipitine.

2° Nous avons une preuve nouvelle que les produits de la dissolution pathologique d'un tissu, resorbé par le même organisme sont comparables aux produits étrangers: fonctionnent comme des agents nuisibles capables d'engendrer la production d'anticorps, que nous pouvons considérer comme des moyens défensifs, puisqu'ils en précipitent sous forme de produits insolubles les dérivés de la destruction cellulaire, les immobilisent et les réduisent sous une forme incapable de nuire.

3° Nous pouvons supposer que l'organisme répond par la production d'anticorps précipitants de nature différente en rapport à l'origine de l'agent excitateur: sous forme d'éthéroprecipitine commune, avec leurs caractères essentiels de spécificité et redissubilité du précipité, lorsque l'agent excitateur est une substance tout à fait étrangère à l'organisme; sous forme de la fibrine physiologique lorsqu'il s'agit de produits de l'usure normale des organes fonctionnants du même organisme; l'autocytoprecipitine est le lien entre les deux formes et nous la voyons apparaître au cours de la resorption des organes du même organisme, mais à l'état pathologique.

Cette série de trois catégories de substances intimement liées entr'elles montre encore une fois qu'il n'y a pas de discontinuité entre les phénomènes physiologiques et les phénomènes pathologiques et que la production d'anticorps en cas de maladie n'est que le développement et l'exagération de propriétés normalement déjà existantes.

ETIOLÓGIA DEL PALUDISMO EN LA PROVINCIA DE HUELVA

por el Dr. JUAN MACDONALD (Riotinto).

El papel de los mosquitos llamados anofeles en la propagación del paludismo, hoy día, queda fuera de duda.

Desde el año 1899 estudiamos la relación entre los mosquitos y la endemia palúdica en la provincia de Huelva, principalmente alrededor de Riotinto.

En dos sitios saludables hemos encontrado solamente los *Culex* (*C. Elegans*, *C. Phytophygus*, *C. Pipiens*, *C. Spathipalpis*, *C. Penicillaris*.)

En diez localidades palúdicas, además que esos *Culex*, hemos demostrado la presencia constante de los anofeles. *A. Maculipennis* en todos esos sitios y *A. Superpictus* en tres.

Aquí los pueblos más castigados por las fiebres palúdicas están situados en las faldas de las colinas, teniendo abajo barrancos ó riberas medio secas en los meses de verano. En los charcos de esos barrancos hemos encontrado las larvas de anofeles en abundancia.

Las larvas prefieren las aguas que corren lentamente y que son muy limpias. Muchas veces los charcos donde se encuentran ellos tienen una hierba verde que comen las larvas, pero también los hemos encontrado en algunos charcos sin vegetación alguna.

Una vez solamente hemos visto las larvas de anofeles en las aguas artificiales, (un barril viejo cerca de una casa).

Desde el mes de Junio es facil encontrar los anofeles en las casas palúdicas. Antes de esta época es preciso buscarlos en las cuadras, en los gallineros, en las zahurdas, etc., donde se esconden durante los meses fríos. Los anofeles cogidos aquí en las cuadras y las dependencias de las casas son raramente infestados. Es difícil saber la proporción de mosquitos infestados en esos pueblos palúdicos. Las disecciones del verano pasado nos dan el resultado siguiente:

Junio. 7 infectados en 88 (7 1/2 %).

Julio 26 hasta Agosto 2. 9 infestados en 48 (18 %).

Anofeles cogidos en cuadras: ninguno infestado en 43.

Hemos podido infectar los *Anofeles Maculipennis* dándolos sangre palúdica á chupar. Para colorar los quistes hematinados ha dado el mejor resultado.

Los medios empleados en tres sitios palúdicos para combatir la malaria eran los siguientes:

1.º Fumigar cuadras, escusados, gallineros, etc., dos veces en la semana con una mezcla de azufre y clorato de potasa que hace huir los anofeles adultos.

2.º Llenar los charcos, ó si esto era imposible, asegurarles una corriente libre.

3.º Tapar algunos pozos abandonados, cubrir con tela metálica algunos albercas, prohibir el dejar agua estancada en los corrales de las casas.

4.º Recomendar el empleo de los mosquiteros y la tela metálica en las ventanas y puertas de las casas.

5.º Administrar quinina como profiláctico dentro de la zona palúdica siempre que fuera posible.

En dos pueblos de mineros, el resultado era difícil de apreciar, porque era imposible encontrar una estadística escrupulosa.

En la tercera localidad, con 21 casas, donde viven empleados ingleses, sacamos el resultado siguiente:

De los meses de Mayo hasta Octubre, época aquí de las invasiones nuevas, habían en el año 1900 catorce casos de paludismo, y en el año 1902, dos casos de paludismo.

Respecto á las teorías de la propagación de la malaria por la remoción de terrenos y por medio de las aguas, aquí es difícil admitirlo; porque un distrito sano en la zona palúdica está situado al lado mismo de una excavación constante de tierra.

Tampoco podemos recriminar las aguas potables, porque se bebe la misma agua en sitios palúdicos y saludables.

DESCUBRIMIENTO DE NNA EMBRYOFILARIA EN EL GORRIÓN

por el Dr. JUAN MACDONALD (Ríotinto)

Buscando *Halteridium* en la sangre de un gorrión, encontré algunos embriones de filaria. El Dr. Manson, de Londres, tuvo la bondad de examinarlos, y los considera parecidos á los embriones de *F. Pers-tans*.

Registrando todos los tejidos del pájaro, no pude encontrar las formas adultas. En la lista completa de huéspedes de filaria (*Stos-sich*), citada en la memoria IV del «Liverpool Tropical School», el gorrión no aparece; por lo tanto, es posible que esta nota tenga algún interés.

UN NUEVO CASO DE KERATOMA (CUERNO CUTÁNEO)

por el Dr. LEONOLDO LOPEZ GARCIA (Valladolid)

Señores:

La aparición de un caso de la neoplasia, denominada cuerno cutáneo ó keratoma, ha excitado siempre la curiosidad de las gentes: en épocas antiguas, por el misticismo que dominaba y el horror por creerlos atributos de Satanás, y modernamente, no solo por la rareza de

esas producciones, sino que además por la vergüenza que suscitan en los portadores de tan extravagantes neoplasias, y la sátira á que indefectiblemente se encuentran expuestos.

En 1886, publicamos un trabajo sobre los keratomas (1), donde expusimos las principales opiniones respecto á este asunto, con una casuística, lo más estensa que pude recoger. El haber llegado á mi poder otro interesante caso de keratoma, me ha animado á dedicarle esta nota, por ser relativamente raras estas producciones.

A pesar de los tiempos en que vivimos, domina todavía en las aldeas, y en España, principalmente en las gentes poco cultas, tal grado de misticismo y preocupaciones, que muchos enfermos se niegan en absoluto á dar detalles á los médicos sobre la aparición de ciertos males; y esto ha sucedido con el caso actual: la enferma se negó á dar detalle alguno de la aparición de su padecimiento, y los únicos datos que ha obtenido el Sr. Gil, alumno de Medicina, al que debemos este caso, son los siguientes:

Trátase de una mujer llamada J. G., de 63 años, natural de Capillas (Palencia), casada y labradora. El tumor se la presentó en la cabeza, región del occipucio hace 6 años; no queriendo indicar cómo, solo se sabe que tuvo grandes molestias en los dos últimos años, sobre todo cuando estaba acostada, no pudiendo adoptar el decúbito supino y solo el lateral derecho ó izquierdo, necesitando incorporarse para pasar de uno á otro, pues de lo contrario sufría grandes molestias.

El cuerno ó keratoma se rompió dos veces; una á los cinco años de su aparición, y otra en época próxima á ser operado; lo que se verificó en Villalón el 13 de Septiembre de 1903. La operación consistió en separar el cuerno de las adherencias que tenía con el cuero cabelludo; por medio de un corte horizontal y luego verificar otro circular que profundizó hasta el hueso, separando un segmento ó rodaja, que comprendía una porción de la aponeurosis epicránea, otra del cuero cabelludo y parte de la base de implantación del keratoma. La hemorragia operatoria se detuvo por compresión, cicatrizando la herida y siendo actualmente satisfactorio su estado, sin haberse observado hasta la fecha reproducción del tumor.

Estudio anatomopatológico.—El keratoma extirpado que se nos remitió para la colección de nuestra cátedra, y que representamos en dos posiciones en las fotografías adjuntas, tiene una longitud que en la curva mayor es de 14,3 cm. y en la curva menor de 9 cm.; no es

(1) Apuntes para el estudio de los keratomas en colaboración con el doctor Viforcós. Madrid, 1886.

recto, pues presenta dos incurvaciones acentuadas, y además se arro-lla y tuerce en espiral alrededor de su eje. Su forma es algo prismá-tica de cuatro lados, si bien muy modificados sus ángulos; haciéndose cilindroidea y aplastada en algún segmento de su longitud; su cir-cunferencia en la base es de 46 mm.; en la parte media de 42 mm., y en la extremidad libre, se ensancha algo, llegando á tener 48 mm. La coloración es amarillo-cenicienta oscura, siendo más negruzca en el segmento externo. En toda su extensión se aprecia una estriación lon-gitudinal; su consistencia es dura como el cuerno, y á sección se apre-cia la resistencia del tejido córneo, viéndose la disposición como de haces fibrosos de su tejido.

En la base se presenta muy irregular la superficie operatoria, apreciándose rodeándola, algún trozo como apergaminado con algu-nos pelos de la piel, ó rodete cutáneo que en fresco le envolvía. El vértice ó extremidad libre, se ensancha, es rugoso y aparece como roto.

La porción ó segmento que se seccionó en la base del keratoma al verificar la extirpación, se presentaba retraída por la acción del alco-hol, como un segmento ovoídeo de unos dos centímetros y medio de longitud mayor por uno á dos en la menor, y medio á un centímetro de altura. Se aprecia en la periferia un vestigio de rodete cutáneo, muy retraído por la acción del alcohol, con algunos pelos en su su-perficie, y en el centro una superficie irregular anfractuosa, con oque-dades y eminencias de los nodulos de tejido córneo.

Algunas porciones tomadas del keratoma, sirvieron para efectuar cortes microtómicos, si bien con grandes dificultades por la resisten-cia del tejido y por que los cortes se disgregaban en porciones, y sólo siendo gruesos se podía obtener alguno mediano. Estudiados estos cortes con el microscopio, se aprecia que la masa del keratoma, está formada superficialmente de hojuelas como estratificadas que se ti-ñen intensamente en amarillo por el ácido pícrico del picro-carmin; las que á su vez están formadas de células epiteliales aplanadas ke-ratinizadas con vestigios de núcleos. Estas células, están íntimamente unidas en estratificación, y en ciertas zonas presentan acúmulos de pigmento oscuro granular.

En el tejido de las porciones más profundas, se aprecia también la disposición estratificada; pero las células no son tan aplastadas, formando hojuelas, son más ovoideas; el núcleo se aprecia mejor, se entintan por el picro-carmin en rojo anaranjado y no contienen acú-mulos de pigmento.

El trozo de rodete cutáneo, de la base, que se extirpó al hacer la

operación, se ha estudiado en cortes perpendiculares de conjunto, que observados con el microscopio, manifiestan en la periferia el tejido de la piel, engrosado, con sus capas epidérmicas, el dermis disminuido de espesor, algunas porciones de pániculo adiposo, con glándulas y algún folículo piloso; al paso que en las porciones centrales se aprecian los nódulos irregulares, de tejido córneo; formados de células epitealiales keratizadas, rodeados de tejido conjuntivo fasciculado con algunos vasos. Estos nódulos epidérmicos, aunque irregulares, tienen tendencia globulosa, algunos de ellos contienen globulos epidérmicos en el centro: y en otras, en toda la periferia del nódulo, se vé una serie de globulos epidérmicos. En los nódulos epidérmicos, que se aprecia el corte longitudinal de los mismos, en su extremo profundo se puede percibir que están en relación con algunas papilas dérmicas, cuyas prolongaciones se insinúan entre las masas celulares.

Por todo lo descrito se comprende, que ésta producción corresponde á una neoplasia epidérmica y tegumentaria, que asentando en la piel, desarrollándose por hiperplasia del epitelio tegumentario, sobre ciertos grupos de papilas hipertrofiadas, entra dentro del género de los papilomas de la variedad córnea, y que por ser su constitución epidérmica, propusimos en 1886, que se denominará keratoma.

Este caso que complementa y confirma las observaciones y estudios realizados, con los primeros casos que recogimos, me sugiere la siguiente descripción anatomo-patológica de los keratomas.

Son éstos los genuinos tumores córneos de la piel, de longitud y grosor variable, con gran parecido á los cuernos de los animales, de consistencia dura, que histológicamente están formados de células epiteliales córneas, que se desarrollan en las más diferentes regiones del cuerpo, que no producen grandes desórdenes anatómicos y funcionales, siendo compatibles con la vida del sujeto.

Generalmente son únicos ó solitarios, pero algunas veces se han visto dos en el mismo sujeto, como el caso que relata con tanto misterio y asombro nuestro compatriota Risco (1) y el reproducido por el Dr. Giné en su obra de Dermatología (2) cuyo ejemplar existe en el Museo Anatómico de Barcelona; excepcionalmente se han referido múltiples en diferentes regiones del cuerpo (casos relatados por Ingrassias, Fabricio de Hilden, Heschel y Batge. La forma en general es ligeramente cilindroidea; algunos son aplastados; otros cónico-puntia-gudos y aun terminados por una extremidad ensanchada en forma de

(1) Biblioteca de la Facultad de Medicina de Madrid. Folleto de 16 páginas. Madrid, 1770.

(2) Tratado de Dermatología Quirúrgica. Barcelona, 1880.

cabeza ó maza, como ocurría en el caso extirpado por el Dr. Corrales, de Zaragoza (1). La forma prismática, si bien muy modificados sus ángulos, se ha observado algunas veces, como en el ejemplar del Museo Patológico de Bon y en el que sirve de base á esta nota.

Su superficie es rara vez lisa; por regla general es desigual y aun rugosa, surcada de canaladuras, que habitualmente siguen la dirección del eje del keratoma; como en el caso actualmente relatado; si bien la estriación puede también ser transversal, ó en ángulo agudo, como en los casos de Risco, y en el de Franz Trouville (2).

Unas veces son rectos, otras se encorvan á cierta distancia, como en el de la mano, observado por nosotros, y en la observación del Doctor Giné: con frecuencia se retuercen algo en espiral, y, en este casos, su parecido es grande con los cuernos de las cabras y carneros, como ocurre en el caso relatado y en otros. La punta, en general, no es aguda sino roma; en ciertos casos se abulta en masa, y cuando está situado el keratoma en sitios de mucho roce ó exposición á traumatismos, se presenta desigual y como si se deshiciera en fibras, como ocurrió en el keratoma de 15 centímetros, radicando en el periné, que observamos en la clínica del Dr. Creus en la Facultad de Medicina de Madrid.

La base es también desigual, y cuando alguna vez se ha desprendido el keratoma por arrancamiento, se ha visto que presentaba pequeñas depresiones ó fósitas, en que se adaptaban grupos de papilas hipertrofiadas. La base, con mucha frecuencia, está limitada y cubierta por un rodete cutáneo, que se continúa por una parte con la piel, y por otra se aplica adelgazándose sobre la masa del keratoma; parece como si la piel se abriera para dejar salir la eminencia córnea y la aprisionara en la base, continuándose luego insensiblemente con las dos capas superficiales de ella. Estos detalles se comprobaron perfectamente en el keratoma de la mano ya citado.

La longitud es muy variable: desde algunos milímetros á 25, y aun 30 centímetros, se citan casos; lo mismo ocurre con el grosor, unos le conservan igual en toda su longitud, otros, anchos en su base, se adelgazan después, y en algún caso se ha visto, como en la lámina que pone el Dr. Hughes Bennet, de Edimburgo (3), ser muy estrechos en su origen presentando á manera de un cuello cilindroideo y hacerse más gruesos después. De los casos observados en España, el de mayor lon-

(1) Observaciones y láminas de nuestro folleto. Apuntes para el estudio de los keratomas. Madrid, 1886.

(2) Historia Monstruorum. Bononie, 1642.

(3) Bennet. Leçons cliniques sur les principes et la pratique de la Médecine.

gitud ha sido el de la clínica del Dr. Giné, después el de la región perineal, que llegó á 15 centímetros; luego el caso al principio relatado del occipucio, 14,3 centímetros, y el de la región dorsal de la mano 12 centímetros (clínica del Dr. Viforcos), ambos por mí estudiados.

La coloración varía del amarillo claro como el de las uñas (caso relatado por el Dr. Gómez Pamo, del Museo Anatómico del Hospital provincial de Madrid) al moreno obscuro y aun negro, como en el de la mano, y el de la región del pómulo izquierdo, comunicado por nuestro antiguo y excelente amigo el Dr. Morales Pérez, de Barcelona.

La situación es también de las más variables; Lebert reunió 109 casos y de ellos había en la cabeza 40, repartidos 26 en el cuero cabelludo, 10 en la frente, 4 en las sienes, 19 en la cara, 8 en las extremidades superiores, 11 en las inferiores, 7 en el tronco, 16 en los órganos genitales, 12 eran múltiples y en 4 no se marca sitio. De los 18 casos reunidos en España y Cuba, 13 estaban en la cabeza, repartidos en el cráneo y 6 en distintos puntos de la cara y los 5 restantes repartidos en las extremidades mano y pie, el cuello, peroné y pene.

El tejido de localización de estas neoplasias es la piel, y á veces ciertas mucosas; en la primera su sitio más frecuente es el cuero cabelludo (regiones frontal, temporal y occipital, nariz, carrillos, labios y aun párpados); más excepcional es el tronco y los miembros. En las mucosas se han visto en la conjuntiva, en el prepucio y el glande (caso del Dr. Da Costa Duarte, de Coimbra) y aun en la mucosa de la lengua como cita Lancereaux.

La duración es variable: se les ha visto caer y reproducirse en totalidad, habiendo dicho el Dr. Landouzy que un cuerno que cae y no se reproduce es una excepción. Se registran casos de segunda, tercera y cuarta recidiva, y excepcionalmente 15 y 20 veces, según Hebra, en el transcurso de muchos años. Otras veces en el sitio en que había un gran keratoma, se han desarrollado después pequeños tumorcitos de la misma especie.

Cuando el keratoma cae parcialmente dejando íntegra su base, es segura la reproducción. Diferentes traumatismos pueden romperlos en su base; pero esto no impide su recidiva; como en el caso que estudiamos en esta nota, que se rompió dos veces, una á los cinco años de aparición y otra meses antes de ser operado, sin que por esto dejara de reproducirse. Por esto se explica como las operaciones de arrancamiento ó de aserrar la base que se han verificado, no han dado resultado, volviendo á crecer el keratoma; los nódulos epiteliales que hemos descrito en el caso actual, y que se encuentran en la base del keratoma, son los que dan origen á la reproducción.

La naturaleza de estas neoplasias es epitelial, admitiéndose por la mayoría de autores, su naturaleza córnea y papilar en la base; es decir, que su tejido, como nuestras observaciones lo confirman, está formado de células epiteliales keratomizadas, las que forman masas y columnas epidérmicas en el cuerpo del keratoma, en cuya base, cuando el cuerpo se ha separado, se ven fositas y depresiones, á que se adaptan distintos grupos de papilas hipertróficas. En nuestras observaciones microscópicas hemos comprobado las opimones de Rindfleisch, Kaposi, Coyne, etc., respecto á que cualquiera que sea el origen del keratoma, es lo cierto que su base se halla formada de escrescencias capilares; es admisible también la formación de keratomas desarrollados á expensas de los pelos, pues al estudiar el caso del keratoma del perine y ver que del centro de un grano salió la producción córnea, pensó nuestro sabio amigo y maestro, Dr. Creus, que podía nacer de un folículo piloso, no siendo el cuerno, como él decía, sino un haz de pelos condensados dentro de un gran folículo. Pertenecen, por lo tanto, estas producciones á los papilomas córneos, y por su constitución histológica pueden denominarse keratomas.

Génesis de los keratomas.—Ninguna de las doctrinas ni teorías conocidas explica la génesis de los keratomas, pues ni la teoría parasitaria, que puede aplicarse á ciertas verrugas, tiene en los keratomas aplicación verdadera.

Las teorías de la inclusión embrionaria de Conhein y la de la desorientación de los planos de partición celular de Fabre Domergue podrían servirnos para explicar la aparición de los keratomas; pero de todos modos, la primera causa que suscita esas proliferaciones tardías de los restos embrionarios (Conhein), ó esa desviación ó desorientación de los planos de división celular (Fabre-Domergue), la primera causa, repetimos, quedó completamente en la obscuridad, como sucede con otras neoplásias. Por eso hay autores que al tratar de las causas ocasionales de los keratomas, dicen que no han sido dilucidadas por nadie y que las causas eficientes les son desconocidas.

Lenta y poco dolorosa al principio, aparece unas veces como una verruguita que crece indolentemente y de ella sale el keratoma como en el de la mano; otras veces es una especie de grano que abriéndose lentamente sale de él la producción córnea (caso del periné); en otras circunstancias ha aparecido sobre condilomas preexistentes (caso citado por Pick).

Siendo el keratoma una variedad de los papilomas córneos, la neoformación del mismo partirá de una hipertrofia é hiperplasia, de ciertos grupos de papilas, prelikerando el epitelio secundariamente, y

amoldándose á ocupar los huecos entre ellas. En estos casos dice nuestro amigo y sabio compañero el Dr. Cajal que al revés de lo que ocurre en el carcinoma, es fácil que el tejido conjuntivo segregue alguna substancia mitosígena para el epitelio, y acaso la proliferación de éste obedezca á la excitación mecánica, suscitada por la presión de las papilas exuberantes.

Respecto al pronóstico anatómico de los keratomas, es completamente benigno, no determinan infección ni se generalizan; son tumores de tejidos de organización avanzada y se puede decir inmovilizados, y que extirpados completamente no se reproducen. Solo algunos causan ciertos trastornos clínicos, por la región en que asientan, la dificultad de movimientos y varios actos de la vida, la inflamación y ulceración de su base.

CONCLUSIONES

1.º El misticismo en los tiempos antiguos, y la ignorancia y preocupaciones, son la causa de que los casos de keratomas sean poco conocidos.

2.º El caso relatado en esta comunicación es notable, clínico y anatomopatológicamente, no solo por su longitud, sino por su parecido á los cuernos de los animales.

3.º Según se desprende de los estudios realizados, los keratomas son neoplasias epidérmicas ó de tejido epitelial con transformación córnea, que asientan sobre una base de papilas hipertróficas ó hiperplásicas.

4.º Aunque estas neoplasias deben incluirse entre los papilomas córneos, sin embargo, su constitución anatómico-epidérmica y su individualidad como neoplasias, hacen que las consideremos como una variedad, á la que hemos dado el nombre de keratomas.

5.º Estas neoplasias, generalmente únicas, se han visto dobles y á veces múltiples.

6.º Pueden aparecer en todas las regiones de la superficie cutánea, y también en el tránsito de la piel á una mucosa.

7.º Su forma es de las más variadas, pero siempre recuerda la de los cuernos de los animales.

8.º Se desarrollan en personas de edad avanzada (keratoma senil), son excepcionales en los primeros años de la vida, y no se conocen casos de aparición congénita.

9.º Las causas de los keratomas no han sido determinadas por nadie.

10. Ninguna de las doctrinas patogénicas conocidas, explica satisfactoriamente el desarrollo de estos tumores.

11. Los nódulos epiteliales que el estudio histológico manifiesta en la base de los keratomas, explican la reproducción cuando caen ó se arrancan natural ó traumáticamente.

12. El diagnóstico se impone por la sola observación visual; el pronóstico es benigno, no produciendo más trastornos que los inherentes al sitio anatómico y dificultad de determinadas funciones: no siendo admisible más terapéutica que la extirpación completa con el rodete cutáneo y base de implantación del keratoma.

N. B. No se han recibido los grabados á que hace referencia esta comunicación.

SEANCE DU 27 AVRIL

COMMUNICATIONS

**PROCÉDE POUR CONSERVER LES PRÉPARATIONS
ANATOMIQUES**

Par Mr. MARIUS CLAUDIUS (Copenhague).

Le dessin fort varié des tissus est, dans les gros traits ainsi que dans les détails, en grande partie dû à l'arrangement des vaisseaux sanguins et à leur abondance de sang, donc en dernier ressort, à la répartition de l'hémoglobine.

Un procédé pour la conservation de préparations anatomiques doit avant tout viser à la conservation de l'hémoglobine.

Si la conservation en alcool rend vague et finit par effacer complètement le dessin originel, c'est que l'hémoglobine se convertit en Parahémoglobine et Methnæmoglobine. L'hémoglobine et particulièrement son oxyde sont très instables, vu que celui-ci se transforme en la methnæmoglobine isomère. C'est donc de la part de l'oxygène absorbé par l'hémoglobine que le danger menace. Attendu que la carboxyhémoglobine par contre est très stable, qu'elle supporte l'action de puissants réactifs tels que lessive de soude, chlore liquide, permanganate de potasse, etc., et que sa couleur est très ressemblante à celle de l'oxyhémoglobine, on est bien tenté d'essayer si cette propriété serait utilisable dans la technique des préparations.

J'ai fait mes premiers essais d'imprégnation d'organes avec l'oxyde de carbone dans la manière suivante.

Les organes étaient placés dans un bocal de verre fermé d'un bouchon et pourvu de deux tubes de verre par lesquels le gaz était conduit. (Le gaz d'éclairage contient, on le sait, de 7 à 10 pour cent d'oxyde de carbone). Le gaz fut allumé à la sortie du tuyau de dérivation.

Il fallait maintenant conserver les préparations et il s'agissait de trouver un liquide conservateur qui remplit les condition suivantes:

- 1) Il ne devait pas dédoubler la carboxyhémoglobine qui ultérieurement devait être:
- 2) Absolument insoluble dans le liquide.
- 3) Endurcir les organes et.,

4) Avoir des propriétés bactéricides pour empêcher la putréfaction.

Ma première pensée était que l'alcool probablement remplirait ces conditions, mais il s'est montré tout de suite que la carboxyhémoglobine brunit sous l'alcool dans très peu de temps et beaucoup plus vite que l'oxyhémoglobine, à ce qu'il me semblait.

Cette circonstance fit chanceler ma confiance à la supériorité de constitution de la carboxyhémoglobine et j'étais sur le point d'abandonner l'espoir d'en tirer parti. Je voulais cependant faire l'essai d'une dissolution concentrée de sulfate d'ammoniaque. Celui-ci précipite, on le sait, toutes les albumines déjà à froid et serait par conséquent un moyen d'endureissement et à ce que je pense, des plus doux par suite de sa réaction neutre.

Il se montrait que j'avais trouvé un liquide qui pouvait servir. Les tissus s'endurcissent excellemment; l'hémoglobine y est absolument insoluble et sa combinaison avec l'oxyde de carbone conserve à l'abri du contact de l'air sa belle couleur rouge.

Aux recherches continues j'ai fait les observations suivantes:

Un composé d'oxyhémoglobine perd très vite sa couleur rouge dans la dissolution concentrée de $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$, mais l'hémoglobine ne perd pas pour cela la propriété d'absorber l'oxyde de carbone. En faisant passer le gaz à travers une dissolution de sulfate d'ammoniaque, dans laquelle avaient séjournés durant trois semaines des organes d'oxyhémoglobineux je remarquais que ceux-ci prenaient vite une belle couleur rouge.

Lorsque, en présence de l'air, la carboxy-hémoglobine séjourne dans la dissolution, $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$, elle perd, peu à peu, sa couleur rouge, attendu qu'elle se convertit de nouveau en oxyhémoglobine.

A cause de la différence en couleur de la carboxyhémoglobine et de l'oxyhémoglobine dans la dissolution $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ il est possible d'observer combien vite l'oxyde de carbone pénètre dans le tissu. Lorsque l'organe est endurci dans la dissolution saline on verra sur une face de coupe fraîche la limite aiguë entre les deux sortes d'hémoglobine. Après une action de 5 heures environ, l'oxyde de carbone est pénétré à 1/2 centimètre dans le tissu.

Par ce moyen il est possible d'apprécier passablement, combien longtemps il convient d'exposer à l'action du gaz les organes de grandeur différente.

Lorsque la dissolution de $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ n'était pas absolument concentrée, la CO hémoglobine perdait sa couleur. C'est pourquoi la dissolution doit être riche en cristaux, attendu que le tissu abandonne de

considérables quantités d'eau. La seule manière parfaitement sûre d'obtenir une dissolution concentrée est de dissoudre le sel dans de l'eau bouillante et laisser refroidir. Pour guide sert, que 100 gr. d'eau à 15°, dissout 75 gr. $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$, il faut par conséquent compter 100 gr. de sel pour 100 gr. d'eau.

Lorsque le jet de gaz touchait directement le tissu, on pouvait observer un dessèchement et une décoloration complète; on évite cela en laissant d'abord le gaz se saturer de vapeur d'eau.

A base de ces observations je crois pouvoir recommander le procédé suivant:

L'absorption d'oxyde de carbone doit avoir lieu dans une caisse de métal qu'on peut clore à l'aide d'un couvercle. Des parois de la caisse sortent quelques saillies, qui portent un diaphragme formé d'un gros filet de fer qui divise la caisse dans une partie supérieure et une partie inférieure. On verse dans la caisse une dissolution concentrée de $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$, de sorte qu'une troisième partie de l'espace soit remplie, puis on y met abondamment des cristaux de $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ de telle façon que le fond soit couvert et qu'il y ait une distance de 5 à 10 centimètres entre les cristaux et la surface du liquide.

Le couvercle est percé d'un trou fermé par un bouchon qui porte un tube en verre, taillé en pointe.

A travers un des parois et au dessus du filet de fer, un tuyau de métal est introduit dans la caisse. Sa partie extérieure est mise en communication avec le conduit de gaz. Le bout intérieur, plus étroit, porte un tube étroit de caoutchouc qu'on fait aboutir sous la surface du liquide.

Sur le filet de fer qui, ainsi que toute la caisse doit être verni ou galvanisé, pour ne pas être attaqué par le gaz ni par le liquide, on dispose une couche très mince d'ouate hydrophyle et sur cela les préparations avec la face de la coupe en haut.

Les organes doivent être tranchés (en cas contraire leur capsule séreuse ou fibreuse aura à subir une pression osmotique, qui aura pour suite une crispation) et les intestins, et autres choses pareilles, gonflés d'avance à l'aide de gaz et liés aux deux bouts.

Le plus souvent ce ne sera qu'une coupe relativement mince qu'il faut préparer.

On clos bien le couvercle et on ouvre le robinet du gaz. Le gaz bouillonnera à travers la dissolution de $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ en se saturant de vapeur d'eau et chassera l'air de la caisse. Quand on s'est persuadé que c'est du gaz pur qui sort du tube du couvercle, on l'allume. Puis on règle l'arrivée du gaz au point qu'il ne brûle qu'avec une toute petite

flamme. Il vaut mieux avoir l'appareil enfermé dans une armoire puante.

En partant des expériences citées sur l'introduction de l'oxide de carbone dans les tissus, c'est mon avis que les organes relativement petits doivent être exposés au gaz durant 6 à 12 heures, les organes plus grands durant environ 24 h. Ce temps écoulé, on les met dans le *sulfas ammonicus* dans la caisse, la face de la coupure en bas, tout en laissant bouillonner le gaz.

Par ce moyen on parvient à tenir l'oxigène à l'écart en même temps que le bouillonnement du gaz provoque des courants dans le liquide, de sorte que celui-ci se tient concentré autour des préparations.

Il est pratique de mettre au dessus des organes un peu d'ouate hydrophile, celle-ci se remplira de la solution saline et enfoncera par là les organes dans le liquide. Car il est indispensable que les organes, pendant l'endurcissement ainsi que plus tard pendant la conservation, soient entièrement enfoncés dans le liquide et que la solution se maintienne absolument concentrée; autrement la préparation est manquée.

Pendant la préparation, il faut de temps en temps s'assurer que l'arrivée du gaz se fait régulièrement et qu'aucune des préparations soient en contact direct avec le jet de gaz, également faut-il de temps à autre, retourner les préparations dans le liquide.

En même temps que l'endurcissement se passe, on peut imprégner d'autres organes par le gaz au dessus du filet de fer.

Après deux à trois jours l'endurcissement est fini. Les grandes pièces doivent pourtant séjourner plus longtemps dans la solution saline; c'est qu'il est d'importance que les organes soient complètement imprégnés d'une solution concentrée de *sulfas ammon.* avant qu'ils soient introduits dans les bocal de conservation.

Les préparations endurcies de cette manière ont des couleurs très vives.

Cependant est-il possible d'obtenir une couleur de sang quelconque entre un rouge-vif et brun, en opérant l'endurcissement hors de la caisse de métal, dans un bocal avec bouchon de verre où il n'y a pas de gaz? Ici un peu de la carboxyhémoglobine se dissociera, petit à petit, et, à mesure que les préparations ont obtenu les nuances désirées, elles sont introduites dans les bocal de conservation.

Pour cette fin, j'ai employé des bocal ordinaires cylindriques avec bouchon à l'émeri; il convient de choisir les bocal assez petits pour que les préparations n'y entrent que justement. Ils sont remplis d'une solution saturée de *sulfas ammon.* saturé d'avance de gaz; cette

solution se conserve le mieux dans une bouteille avec bouchon en verre.

Après s'être assuré que le bouchon clot hermétiquement, on l'enfonce fermement de manière que le liquide excédant soit chassé et qu'il n'y ait ainsi aucun espace rempli d'air dans le verre.

Au repos il se forme peu à peu une cristallisation entre le bouchon et le goulot, ce qui assure une bonne fermeture. Pour plus de sûreté on peut ficeler du papier caoutchouté sur les verres.—Encore je me suis servi de verres quadrangulaires—. Le couvercle en métal est fermé à l'aide de mastic et percé de deux tubes de laiton, dont l'un plonge dans la dissolution saline; au moyen de ces tubes je fais saturer de gaz le liquide et ensuite je ferme les tubes à l'aide de tenailles.

Si ce sont des pièces anatomiques d'animaux qu'on veut conserver, la méthode se modifie singulièrement; on tue l'animal à l'aide de gaz. Par ce moyen les organes sont imprégnés avec l'oxyde de carbone et il ne nous reste plus qu'à endurcir et conserver à la manière donnée.

Mes recherches ont été faites dans l'espace de 6 mois et les préparations se sont conservées pendant ce temps dans le même état.

Peut-on maintenant présumer qu'elles se garderont très longtemps? Je crois pouvoir me prononcer pour l'affirmative.

Quand les préparations, enfoncées dans une dissolution concentrée de *sulfas ammon.* et sous fermeture complète, se conservent non altérées, c'est la preuve que le sulfate d'ammoniaque lui-même n'exerce aucune action nuisible sur la carboxyhémoglobine.

Qu'elles prennent lentement une couleur brune au contact de l'air ce n'est rien qu'on pouvait s'attendre. La carboxyhémoglobine est en effet un composé dissociable, mais la dissociation n'en commence, comme l'a démontré M. Bock, qu'à une pression partielle très basse. Quand la pression est plus haute, la carboxyhémoglobine ne se dissociera pas.

Une pression d'oxyde de carbone relativement haute se produit cependant dans le liquide conservateur, lorsque la préparation est saturée d'oxyde de carbone, lorsque le liquide remplit tout le bocal et lorsque le bouchon ferme hermétiquement.

Dans le commencement un peu d'oxyde de carbone est absorbé par le liquide, mais comme l'oxyde de carbone est encore moins soluble dans une dissolution saturée de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (en effet je n'ai pu constater aucune absorption indubitable) que dans l'eau, une petite quantité d'oxyde de carbone dissous répondra déjà à une grande tension d'oxyde de carbone et la dissociation cessera. Pour plus de sûreté je fais saturer de gaz, la dissolution saline.

Je peux ajouter que ce procédé ne conserve pas seulement l'hémoglobine, mais encore d'autres pigments de tissu, particulièrement les pigments bilieux. De plus il ne fait pas obstacle à l'analyse microscopique ultérieure et il est moins cher que les autres procédés.

On ne peut s'imaginer un procédé plus doux pour les organes que celui que je viens de décrire. L'endurcissement à l'aide de la dissolution concentrée de sulfate d'ammoniaque change tellement peu les préparations, que celles-ci reprennent leur consistance normale aussitôt qu'elles sont mises dans l'eau ou dans une autre dissolution neutre de sel alcalin, qui est, justement le sulfate d'ammoniaque.

Et si un composé aussi tendre que l'hémoglobine conserve sa propriété spécifiquement physiologique, c'est à dire la faculté d'absorber certains gaz, quand elle est conservée dans le sulfate d'ammoniaque, c'est presque comme si les préparations anatomiques n'étaient pas mortes, mais comme si elles ne faisaient que dormir.

«ANATOMIA GENERAL DEL VERRUCOMA DE CARRION»

par Mr. EDMUNDO E. ESCOMEL (Paris).

La verruga peruana ó enfermedad de Carrión, se presenta únicamente y con carácter de endemidad, en ciertas regiones del territorio peruano á lo largo de valles profundos y siguiendo el curso de ciertos ríos.

Mi maestro, el Dr. Odrizola, publicó en 1896 una magnífica monografía que abraza la patología entera de esta entidad morbosa hasta en sus más mínimos detalles. Él le dió el nombre de enfermedad de Carrión, en homenaje á la memoria del estudiante de Medicina peruano, que lleno de una gloriosa abnegación y ansioso de conocer por sí los efectos del terrible mal, se inoculó la verruga en la piel y murió treinta y nueve días después á consecuencia de la enfermedad.

El mismo escribía su historia hasta nueve días antes de morir en que rogó á sus compañeros el que continuaran la observación que él ya no podía seguir.

La inoculación varía entre 15 y 40 días.

Los primeros síntomas son los de las enfermedades infecciosas en general, con quebrantamiento, dolores articulares y musculares; la fiebre se enciende y puede alcanzar 40° y aún más, la anemia es profunda y rápida; el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos son volu-

minosos. Este estado tiene una duración muy variable y se termina por la muerte, por la curación ó por la erupción de verrugas.

La primera forma es la *aguda*; la que se termina por la erupción es la *forma crónica*.

Antes de Carrión, algunos médicos creían que estas dos formas constituían dos enfermedades diferentes. A la forma aguda la llamaban «Fiebre grave de la Oroya», y á la crónica, simplemente «Verruga», por el aspecto de los tumores de la erupción.

Ahora bien; Carrión se inoculó con el contenido de un tumor ó verruga, y murió rápidamente de la fiebre grave sin haber presentado la erupción.

Después de este hecho trascendental, la duda desapareció y la unidad de esta entidad patológica quedó sólidamente cimentada.

La erupción de verrugas está caracterizada por la aparición, en diversas regiones del organismo y de preferencia en la piel, de tumores cuyo tamaño oscila entre el de una cabeza de alfiler y el de una mandarina, cuya característica es su enorme vascularización y por consiguiente, su color sanguinolento muy acentuado.

Es de este tumor, de esta verruga que nos ocupamos y á la que hemos denominado «Verrucoma de Carrión» en memoria también del martir de la ciencia peruana.

Ya en 1861 el Dr. Armando Vélez publicaba un trabajo sobre la anatomía patológica de la verruga, en el que concluía que el punto de partida del tumor yacía siempre en el cuerpo papilar de las mucosas ó de la piel.

Después de él han aparecido trabajos en igual sentido de los doctores Cornil, Renaut, Dounon é Izquierdo. El Dr. Renaut decía que «eran sarcomas fibrosos que tendían á reproducir el tejido fibroso verdadero», aseveración que, como veremos, es inexacta, pues el tumor *tiende más bien á desaparecer, sin dejar traza alguna de su existencia*.

Nuestro maestro el Dr. Letulle, insertó un notable estudio microscópico de la verruga en la monografía del Dr. Odriozola, que sería un trabajo completo si hubieran llegado á sus manos verrucomas en todas sus formas, edades y perfecto estado de conservación.

Después de él, el Dr. Tamayo, de Lima, presentó en 1900 una excelente tesis sobre la «Histología patológica de la Verruga nodular», en la que estudia, con riqueza de detalles, los caracteres histopatogénicos que conciernen al tumor.

Por último, el Dr. Hercelles, de Lima, en 1900, emite en su tesis sobre el mismo asunto, las teorías de nacimiento y regresión de la

verruca por periarteritis y diapedesis en el primer caso y endarteritis en el segundo.

Describe en el interior de la neoplasia células gigantes que también dice haber encontrado el Dr. Nicolle en una verruga del hígado y que ni el Dr. Letulle, ni Tamayo, ni yo, hemos aún comprobado.

Nuestro plan descriptivo debe comprender los siguientes puntos concernientes al verrucoma de Carrión:

- 1.º Definición y división.
- 2.º Caracteres macroscópicos:
 - 1 en el período de crecimiento.
 - 2 en el período de regresión.
- 3.º Localización.
- 4.º Caracteres micrográficos:
 - 1 en el período de crecimiento.
 - 2 en el período de regresión.
- 5.º Histogénesis y evolución.

1.º Definición y división.

El verrucoma de Carrión es la neoformación conectiva exuberante que abrazando formas varias, es la expresión reaccional del organismo enfrente de la implantación y pululación del germen específico de la verruga.

La clasificación que adoptamos es la del Dr. Odriozola, haciendo constar como él que todas las formas y variedades no son sino el mismo proceso modificado por condiciones de cantidad é implantación.

FORMAS		VARIEDADES	
Verrucoma de Carrión.....	Granuloma ó verruga miliar..	Córnea. Sudaminosa. Vesiculosa. Pustulosa.	{ (1)
	Globuloma ó verruga mular...	Noduloma ó verruga nodular.	

II.—CARACTERES MACROSPÓPICOS

1.º Período de crecimiento.

a Granuloma ó Verruga miliar típica.—Comienza á desarrollarse bajo la forma de una pequeña mancha ó como un botón más aprecia-

- (1) Descritas por vez primera por el Dr. Odriozola.

ble al tacto que á la vista. Aumenta poco á poco de volumen y toma un tinte rojizo semitransparente que le da el aspecto de una cereza madura.

Según el número de granulomas, le erupción es *discreta ó confluyente*, según la forma el tumor es *sesil ó pediculado* y según el aspecto de su superficie es *unilobular ó multilobular*.

Primera variedad córnea.—Comienza por una eminencia blanquecina más resistente á la presión que la anterior, se asemeja á un papiloma cutáneo, no alcanza la talla máxima de la miliar y su característica estriba en la poca vascularización y en el predominio del epitelio que la recubre.

Segunda variedad sudaminosa.—Comienza como el granuloma después de lo cual se reviste de su característica, *papila rojiza* (alteración del dermis) y cúspide transparente con umbilicación central (alteración del epidermis).

Tercera y cuarta variedades vesiculosa y pustulosa del profesor Odriozola.—Estas raras variedades del granuloma han sido descritas por el Dr. Odriozola con los siguientes caracteres: vesículas límpidas sin aréola roja, para las primeras, y pústulas del tamaño de una cabeza de alfiler careciendo también de aréola para las segundas. Al cabo de pocos días ambas se transforman en granulomas miliares típicos.

b *Globuloma ó verruga mular.*—Es el que nace en el espesor del dermis ó en el hipodermis; no es sino el grado superlativo del noduloma. En su desarrollo alcanza generalmente el tamaño de una nuez, pudiendo llegar á veces al de una naranja.

Su número es muy variable, su consistencia es semiblanda, pudiendo ofrecer á veces la sensación de falsa fluctuación.

Al alcanzar su volumen habitual, con frecuencia ulcera la piel y consecutivamente á esta lesión, él mismo puede infectarse, ulcerarse, desgarrarse en parte y producir hemorragias á veces de caracter grave, si se tiene sobre todo en cuenta el estado anémico del enfermo.

Primera variedad nodular ó noduloma. (1)—No es sino el globuloma detenido en adolescencia para entrar en regresión. Es el neoplasma circunscrito, redondeado ú ovular, movable ó adherente á la piel y no presenta las alteraciones cutáneas que caracterizan al globuloma.

2.º Período de regresión.

a *Granuloma ó verruga miliar típica.*—Cuando el granuloma ha

(1) Ha sido objeto de profundo y concienzudo estudio de parte del Dr. Tamayo y cuyas particularidades se hallan expuestas en su tesis ya mencionada.

cumplido su misión defensiva, comienza á marchitarse, á empalidecer, á descamarse y disminuyendo así de volumen llega á desaparecer por completo sin dejar traza alguna de su existencia; esta es la *regresión normal*, que oponemos á la *regresión anormal*, que es frecuente y consiste en la aceleración del proceso por frotamientos ó infecciones de origen exógeno que pueden determinar hemorragias y gangrenas intercurrentes.

La variedad *córnea* ofrece el tipo de la *regresión normal*, su capa epidérmica la preserva de las acciones nocivas externas.

En cuanto á las otras variedades, se han convertido en granulomas típicos antes de su regresión. Su evolución ulterior es la de estos últimos.

b *Globuloma ó verruga mular*.—Desaparece casi siempre después de haber presentado los fenómenos intercurrentes de la *regresión anormal*, mientras que su variedad el *noduloma* termina siempre por *regresión normal*.

III.—LOCALIZACIÓN

El tumor tiene su asiento en el tejido conjuntivo, por consiguiente se le ha observado en todos los órganos que contienen este tejido en más ó menos cantidad.

IV.—CARACTÉRES MICROGRÁFICOS

1.º Período de crecimiento.

a *Granuloma ó verruga miliar típica*.—*Estructura*.—Período incipiente: El granuloma, poco después de la iniciación de su proceso formativo, se presenta constituido por una masa de células embrionarias, salpicadas aquí y acullá por algunos leucocitos, el todo encerrado en medio de la trama de una red conjuntiva (fig. 1 y 2).

Células verrucosas.—No son características al verrucoma, no difieren en nada de las células embrionarias de reacción. Jamás hemos podido comprobar la presencia de células gigantes (fig. 5 y 6).

Leucocitos.—Son escasos, y por lo general pertenecen á la variedad polinuclear (fig. 6-6).

Red ó trama verrucosa.—De la capa de tejido conectivo (fig. 14-2) que á consecuencia del desarrollo del verrucoma está situado entre él y el epidermis, se desprenden oblícuo ó perpendicularmente dos especies de manojos que penetran en el tumor de Carrión. Los unos, más gruesos, que limitan las mallas amplias (fig. 14-4), alojan en su

interior 5, 6 ó más células; los otros, más delgados, que parecen más bien provenir de los primeros (fig. 4-15), limitan en el interior de las grandes mallas los bordes de cada célula verrucosa.

Llamamos á éstos *manojos primitivos ó manojillos*, á aquéllos *manojos secundarios ó manojitos*, y á los más gruesos tractus que separan un lóbulo verrucoso de su vecino, *manojos terciarios*.

Las mallas se entrelazan de diversos modos en el interior del tumor, y constituyen la trama *reticular ó fascicular* del granuloma.

Textura.—El granuloma *naciente* se presenta como una aglomeración celular pequeña, rodeada por todas partes por el tejido conectivo (fig. 1-3, fig. 2-5, fig. 4-4). Su forma es oval ó redondeada, y carece de membrana propia de envoltura.

En esta época no posee vasos sanguíneos ni células cebadas (Mastzellen de Ehrlich).

Generalmente el primer botón celular es único, pero hay ocasiones en que el granuloma comienza á desarrollarse por varios puntos vecinos entre sí:

Granuloma adulto. Estructura. El granuloma adulto está constituido por los mismos elementos que forman el tumor naciente, más los vasos sanguíneos y los Mastzellen de Ehrlich.

Hay dos especies de vasos; los de grueso calibre, *arteriolas ó venillas* que recorren en general los manojos terciarios, y los *capilares* que marchan en el seno mismo del tejido verrucoso. (fig. 5-14).

La cantidad de vasos es generalmente muy considerable, hasta el punto de hacer del verrucoma el más vascular de los granulomas. A la menor erosión sangra abundantemente.

Textura.—El granuloma adulto está raras veces constituido por una sola aglomeración celular, generalmente está formado por varios grupos celulares separados unos de otros por manojos de tejido conjuntivo. En el primer caso es *unilobulillar* (fig. 8), en el segundo *multilobulillar* (fig. 7.)

El granuloma *unilobulillar* confina por su base con el dermio cutáneo, por su superficie generalmente con el epidermis.

El granuloma *multilobulillar* está formado por dos ó más grupos celulares que afectan entre sí las relaciones más variadas. (fig. 9 y fig. 7.)

Cuando la verruga continúa en su desarrollo, sus relaciones con la piel cambian hasta el punto de hacerla desaparecer en ciertos casos.

Primera variedad córnea.—Reune los elementos anteriores, pero su vascularización es menor, de ahí su aspecto pálido; la queratiniza-

ción del epidermis que la recubre es más enérgica y estable, de donde resulta su apariencia córnea.

Segunda variedad sudaminosa y tercera y cuarta variedades vesiculosa y pustulosa del Prof. Odriozola.—Creemos que la sudamina, la vesícula y la pústula que preceden á la aparición del granuloma típico, en nada difieren de los mismos procesos observados en otras afecciones. Su estudio serio nos ha sido imposible por la rareza de ejemplares.

b. Globuloma ó verruga mular. Estructura. Es raro observar un glóbulo normal, es decir, aquel en el que no han actuado aun las causas exógenas de deterioro ó infección.

Ahora bien, está constituido por células verrucosas, células cebadas «Mastzellen de Ehrlich», leucocitos, vasos, trama colágena y tejido conjuntivo fasciculado ó adiposo, cuya descripción ya hemos detallado.

Las linfangitis, los focos leucocíticos, las placas de fibrina, los extravasados hemáticos, los cristales de hematóidina, los fragmentos de necrosis, resultan de procesos externos ajenos al verrucoma, (acciones mecánicas ó infecciosas).

Textura.—El globuloma está constituido por la reunión de múltiples masas celulares de tamaños muy variables, separadas entre sí por las bandas conjuntivas que contienen los vasos, las que pueden aún ser percibidas con una lente de pequeño aumento, recorriendo trayectos varios y anastomosándose caprichosamente unas con otras.

En los espacios interlobulillares pueden á veces quedar encerrados pelos, tejido adiposo y aun glándulas sudoríparas ó sebáceas.

Segunda variedad nodular ó noduloma.— La fig. 3, que es muy demostrativa, representa un noduloma naciente, que en esta época carece de vasos y células cebadas *Mastzellen* como el granuloma. Su estructura es la misma que la del globuloma normal, del que sólo varía por su tamaño menor.

2.—PERÍODO DE REGRESIÓN

a) Granuloma ó verruga miliar típica.—Estudiaremos solamente la *regresión normal*, dejando de lado la *anormal* que, aunque frecuente, su proceso se confunde con los fenómenos que representa.

Textura.—Al estudiar el granuloma en un corte paralelo á la superficie cutánea, se le ve constituido por un conglomerado central rodeado por el epidermis.

La porción central ofrece unas zonas más oscuras que otras, en relación con el número de células que encierran.

Las zonas oscuras se encuentran de preferencia en la periferia (fig. 10-3) y las claras en las partes centrales de la neoplasia (fig. 10-4), sin que esta disposición exista en todo caso (fig. 12-4). Estas son las *zonas de regresión*.

Aquí y acullá se ostentan claramente los vasos sanguíneos.

Estructura, zonas oscuras.—Constan de células, red y vasos como el granuloma adulto, pero presentan ciertas alteraciones inherentes á su época evolutiva. Así, las células más abundantes son las *apolares*, cuyo núcleo carece de nucleolo y no presenta fenómenos de mitosis.

Las menos numerosas son las bi y multipolares.

También existen algunos leucocitos y células con núcleo gigante, muy pálido y sin nucleolo.

La trama verrucosa está intacta en gran número de casos.

Los vasos tienen á veces sus paredes sanas (fig. 10-5); en otras ocasiones el epitelio está tumefacto, globuloso, granuloso ó desprendido.

La mayoría de los capilares caminan en el seno mismo del granuloma (fig. 12-5), presentando de trecho en trecho estomas que resultan de la caída de alguna célula endotelial.

Partes claras ó zonas de regresión (fig. 12-4).—Los elementos son menos numerosos y más profundamente alterados. El protoplasma celular es ora granuloso, ora fragmentado, en su totalidad ó solo en su periferia. El núcleo ofrece fenómenos netos de desintegración hasta hacerse á veces irreconocible. En ciertos casos presenta granulaciones hialinas.

Llama la atención el que el número de leucocitos no sea mayor que en el período de crecimiento.

La red colágena sufre en pequeña parte los fenómenos de regresión, siendo los vasos muy resistentes al proceso destructivo (figura 12-5).

La variedad *córnea* su regresión es como la anterior; pero cuando el tumor ha desaparecido bajo la caparaza epidérmica, ésta permanece aún adherida por algún tiempo antes de desprenderse por completo.

b) *Globuloma y noduloma de Carrión.*—El noduloma presenta las mismas zonas claras y oscuras, sólo que su número es mayor y su disposición muy variable.

El *globuloma* sigue casi siempre las fases de la *regresión anormal*.

V.—HISTOGENESIS Y EVOLUCIÓN

Teoría celular.—El verrucoma, al nacer, obedece á las mismas leyes que rigen la aparición de los granulomas en general; así que la teoría que concierne á éstos, es aplicable á aquél. El único mérito que nos

acompaña es de haberla demostrado gráficamente en el caso particular, casi desde su iniciación, como lo atestiguan las figs. 1 y 13 para el granuloma y 3 para el noduloma.

El germen verrucógeno ó bacilo de Barton debe salir de los vasos para implantarse en el tejido conectivo y provocar la reunión de macrófagos reaccionales. Este primer botón celular va aumentando de volumen, sea porque los macrófagos ya existentes entran en proliferación activa (fig. 4). sea, porque nuevos micrófagos emanados de la circulación, se transforman en macrófagos. Si varios parásitos se han implantado en regiones vecinas, el verrucoma puede iniciarse por diversos puntos (fig. 7). Los vasos sanguíneos (figs. 8-5 y figs. 5-14), solo vienen después de cierto tiempo, y son ya pre-existentes y alcanzados por el verrucoma que se desarrolla, ya neoformados, llegando á ser tan numerosos, que como hemos dicho, hacen de la neoplasia andina el más vascular de los granulomas. La trama verrucosa proviene solo de la disociación de los manojos conectivos pre-existentes por el incremento celular. Luego que el verrucoma ha alcanzado su fin defensivo, se verifica su regresión, no en grandes masas caseosas como el granuloma de Koch, sino en detalle, poco á poco y de una manera insensible. Las partículas desintegradas de sus células, entran en la circulación siguiendo los mecanismos ordinarios de la reabsorción. La necrobiosis celular, la fagocitosis y la reabsorción plasmática, acaban con el verrucoma sin que quede rastro alguno de su pasado. Solo en caso de regresión *anormal*, las inflamaciones, las gangrenas, etc., dan lugar á cicatrices indelebiles.

En resumen diremos que:

a El verrucoma de Carrión es la neoformación conectiva exuberante, que bajo variadas formas, es la expresión reaccional del organismo al germen específico de la verruga del Perú.

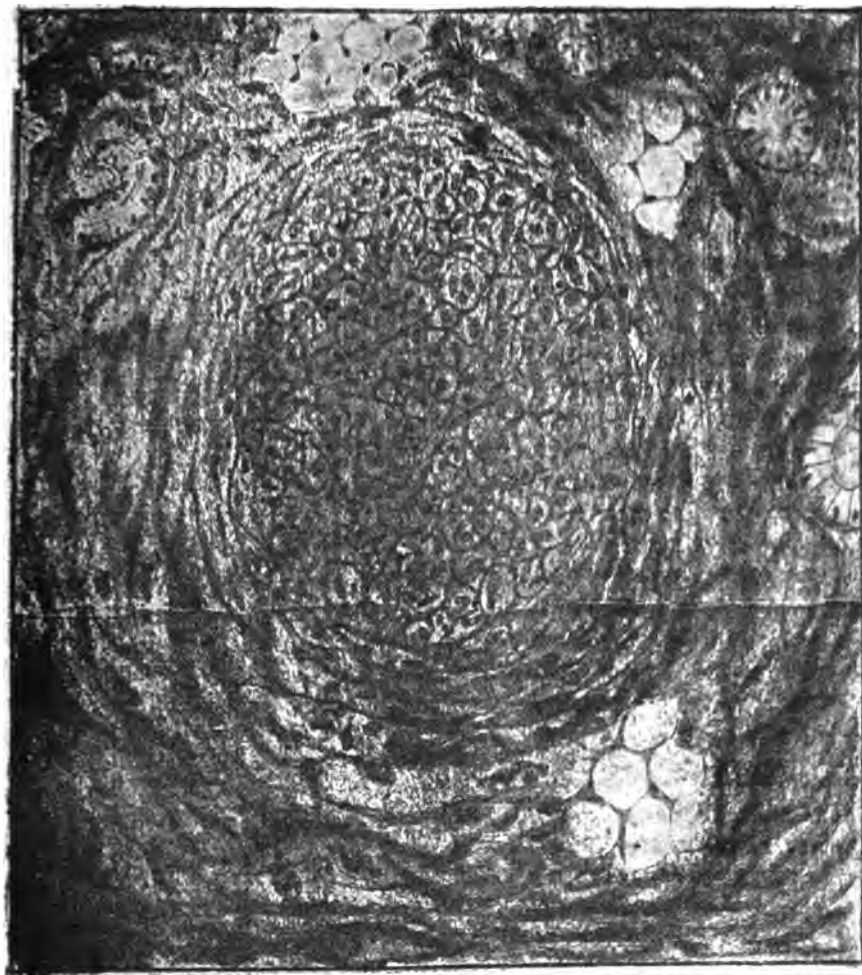
b Se presenta bajo dos formas y cinco variedades. Las formas son el granuloma y el noduloma, las variedades son la córnea, la vesiculosa, la sudaminosa, la pustulosa y la nodular.

c Todas estas formas y variedades no son sino el mismo proceso defensivo en sitios diferentes del organismo y con intensidades variables.

d El verrucoma pertenece al grupo de los granulomas en general, estando sometido por consiguiente á sus mismas leyes de evolución.

e No contiene células gigantes.

f El verrucoma es el más vascular de los granulomas.



VERRUCOMA de CARRION

Edmundo C. Osconiel

Paris 1903.

ATLAS DEL VERRUCOMA DE CARRIÓN

PLANCHA I

FIGURA 1⁽¹⁾ (Véanse fig. 2 y 3).

GRANULOMA NACIENTE

(Fotografía iluminada. Ocular: Proyⁿ 4. Objetivo: 8). Tirage: 0^m, 34 cm.

	QUE CORRESPONDE	
	en la fig. 2	en la fig. 3
1. Capa córnea del epidermis.....	1	"
2. Cuerpo mucoso del Malpighio.....	2	2
3. Granuloma naciente que no contiene vaso alguno (Arteriola ó venilla).....	5	del 5 al 15.
4. Mallas ó nidos en que se alojan las células del verrucoma.....	4	14
5. Tejido conj. fasciculado que separa el epidermis del tejido verrucoso.....	3	4
6. Idem que aísla la base del verrucoma.....	3	"

Colorantes: Carmin de Grenacher: ácido pícrico.

FIGURA 2 (Véanse fig. 1 y 3).

GRANULOMA NACIENTE

(Fotografía iluminada. Ocular: Proyⁿ 4. Objetivo: 1,30 apocromático (inmersión homogénea). Tirage, 0^m, 31 cm.

	QUE CORRESPONDE	
	en la fig. 1	en la fig. 3
1. Capa córnea del epidermis.....	1	"
2. Cuerpo mucoso de Malpighio.....	2	2
2. Capa de tej. conj. fasciculado que circunda al verrucoma	5 y 5	4
4. Mallas ó nidos en que se alojan las células del verrucoma.....	4	14
5. Tejido verrucoso descrito con detalle en la fig. 3.....	3	del 5 al 15

No contiene vaso alguno (Arteriola ó venilla).

Colorantes: Carmín de Grenacher: ácido pícrico.

(1) Las fotografías de este atlas han sido hechas por mi Maestro el Dr. Flórez al que estoy sumamente reconocido.

E. ESCOMEL.

Verrucoma de Carrion.

.PL.I.



Fig. 1.



Fig. 2.

PLANCH A II

FIGURA 3 (Véase fig. 11).

NODULOMA INCIPIENTE(Fotografía iluminada. Ocular : Proy^a 4. Objetivo : 8.Tirage : 0^m, 31 cm).

El Noduloma ocupa el centro de la lámina.

1. Glándulas sudoríparas.—2. Tejido conjuntivo adulto rechazado por la invasión del noduloma.—3. Tejido célula-adiposo.—4. Haces conectivos disociados por el desarrollo progresivo del verrucoma.—5. Tejido célula adiposo que comienza á infiltrarse de elementos embrionarios.

Colorantes : Carmin de Grenacher : ácido pícrico.

 FIGURA 4 (Véanse fig. 1 y 2).
GRANULOMA NACIENTE

(Acuarela, tomada á la Cámara clara Leitz : Objetivo inmersión homogénea 11/12).

1. Capa generatriz del epidermis.—2. Cuerpo mucoso de Malpighio.—3. Medias lunas claras al rededor de ciertos núcleos.—4. Tej. conjuntivo fasciculado que separa el epidermis del tejido verrucoso.—5. Célula verrucosa (sólo el nucleo es aquí bien perceptible).—6. Id. con escasa red nuclear y sin nucléolo.—7. Id. en forma de media luna.—8. Id. con núcleo oval y dos nucléolos.—9. Id. cuyo nucleo se estrangula para dividirse.—10. Id. en que la división está más adelantada.—11. Id. en que la división está terminada.—12.—Célula conjuntiva adulta.—13. Glóbulo blanco polinuclear.—14. Mal'as ó nidos en que se alojan las células del verrucoma.—15. Tej. conjuntivo reticulado intra lobulillar ó inter-celular.

Colorantes : Carmin de Grenacher : ácido pícrico.

E. ESCOMEL.

Verrucoma de Carrion.

PL. II

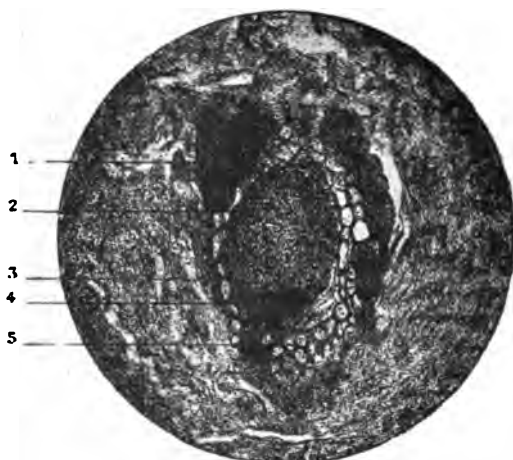


Fig. 3.

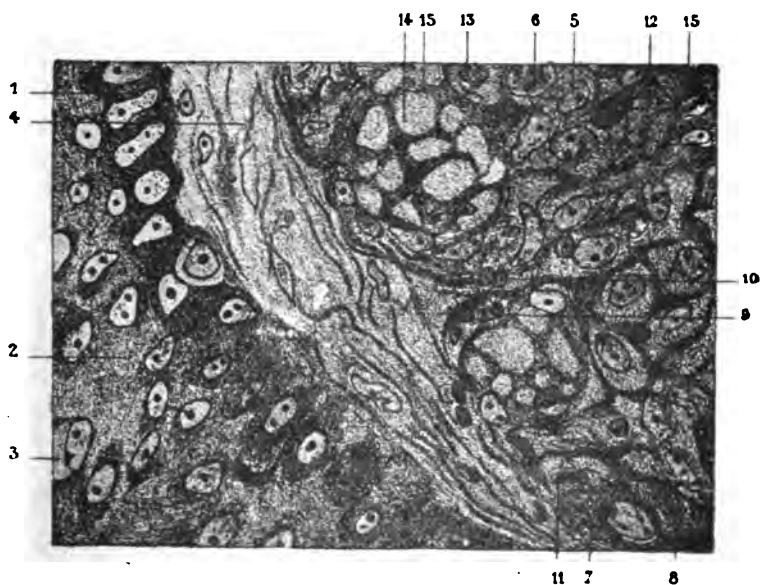


Fig. 4.

PLANCHA III**FIGURA 7.****GRANULOMA MULTILOBULILLAR**

(Acuarela tomada á la Cámara clara Leitz. Objetivo: 4).

1. Epidermis.—2. Dermis.—3. Lobulillos del verrucoma.—4. Vaso sanguíneo.—5. Tej. conjuntivo fasciculado inter-lobulillar.—6. Id. infiltrado por los elementos embrionarios.—7. Id. que separa el lobulillo del epidermis.—8. Músculo liso de la piel.

Colorante: Hematoxilina de Ehrlich.

FIGURA 8.**GRANULOMA UNILOBULILLAR**

(Fotografía iluminada. Ocular: Proyn 4. Objetivo: 8).

Tiraje: 0^m, 31 cm.

1. Epidermis.—2. Verrucoma.—3. Vaso verrucoso de neoformación (?) ó preexistente.—4. Vaso sanguíneo del dermis.—5. Dermis.

Colorante: Hematoxilina de Ehrlich.

E. ESCOMEL.

Verrucoma de Carrion.



Fig. 8.

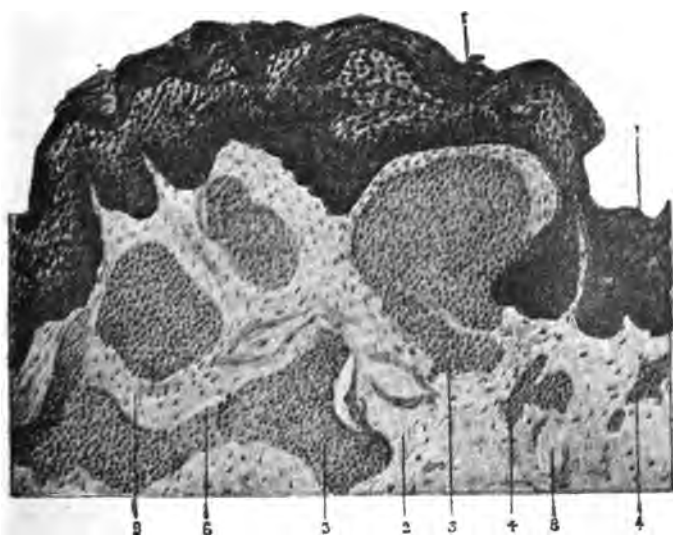


Fig. 7.

PLANCHA IV

FIGURA 5

VERRUCOMA UNILOBULILLAR

(Fotografía iluminada. Ocular: Proyn 4 Objetivo 1,30 apocromático inmersión homogénea). Tirage: 0^m,51 cm.

1. Célula verrucosa cuyo núcleo es oval.
2. — — es redondo.
3. — — es alargado.
4. — — tiene forma de bazo.
5. — — — media luna.
6. — — — huso.
7. — — — está en vía de segmentación.
8. — — — está completamente dividido.
10. Leucocito contenido en un pequeño vaso capilar.
11. — errante por entre las mallas de la red conjuntiva verrucosa.
12. Célula conjuntiva adulta preexistente.
13. Red colágena del verrucoma.
14. Vaso capilar.

Colorante: Hematoxilina de Ehrlich.

FIGURA 6

TEJIDO GRANULOMATOSO

(Fotografía iluminada. Ocular: Proyn 4. Objetivo 1,30 apocromático, inmersión homogénea). Tirage: 1^m,10 cm.

- | | | |
|--|---|--|
| CÉLULAS | } | 1. Célula con núcleo pequeño y muy cargado de cromatina. |
| | | 2. — — grande y poco ávido por las materias colorantes. |
| | | 3. — — sin nucléolo. |
| | | 4. — — en vías de segmentación. |
| | | 5. — — — — — más avanzada. |
| 6. Leucocito errante por entre las mallas del verrucoma. | | |
| TRAMA | } | 7. Armazón conectiva de aspecto fasciculado. |
| | | 8. — — — — — reticulado. |

Colorante: Hematoxilina de Ehrlich.

E. ESCOMEL.

Verrucoma de Carrion

Pl. IV.

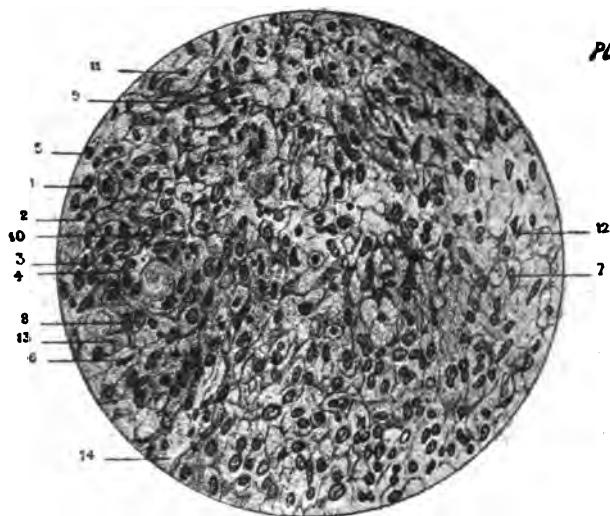


Fig. 5.

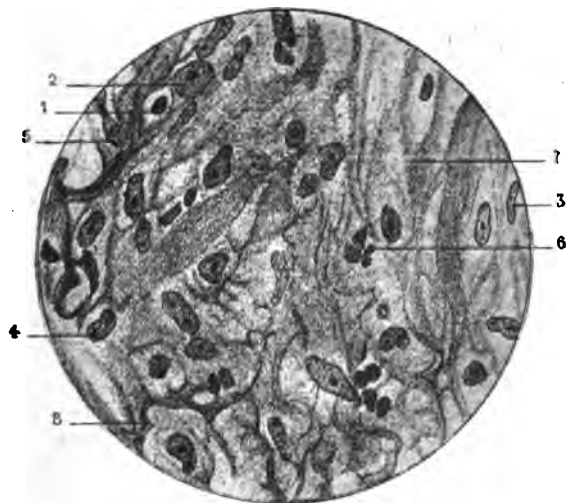


Fig. 6.

PLANCH A V**FIGURA 9.****GRANULOMA**

(Corte oblicuo á la superficie de la piel. Acuarela tomada á la Camara Clara Leitz. Objetivo: 2).

1. Epidermis.—2. Tej conjuntivo adulto que rodea en totalidad al verrucoma excepto en el punto 3.—4. Tejido verrucoso.—5. Porción de tejido conjuntivo fasciculado disociado por el verrucoma invasor.—6. Glándula sudorípara.—7. Pelo.—8. Pedículo del granuloma.

Colorantes: Ziehl-carmin de indigo-ácido pícrico.

FIGURA 10.**GRANULOMA DE REGRESION NORMAL**

(Fotografía iluminada. Ocular: Proyⁿ 4. Objetivo: 8). Tirage: 0^m, 25 cm.

1. Capa córnea epidérmica de gran espesor.—2. Cuerpo de Malpighio.—3. Zona oscura donde aun no alcanza el proceso regresivo.—4. Zona clara en plena regresión.—5. Vasos sanguíneos sin alteraciones aparentes.

Colorantes: Carmin de Grenacher: carmin de indigo: ácido pícrico.

E. ESCOMEL.

Verrucoma de Carrión.

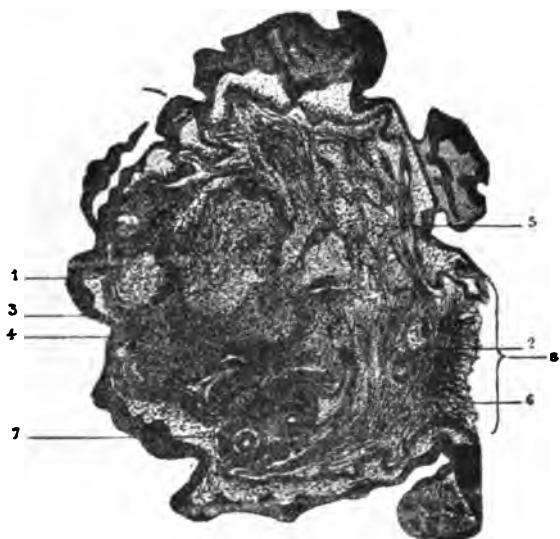


Fig. 9.

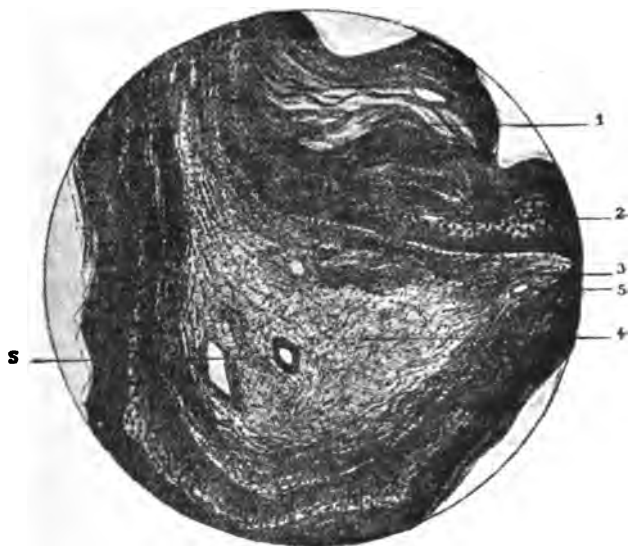


Fig. 10

PLANCHA VI

FIGURA 11 (Véase fig. 4).

NODULOMA NACIENTE

(Acuarela tomada á la cámara Clara Leitz. Objetivo: inmersión homogénea).

Se observa en la preparación: células verrucosas.—Trama del verrucoma.—Cierta número de bacilos.

Colorantes: Carmin de Grenacher: ácido-pírico.

FIGURA 12.

VERRUCOMA EN REGRESION NORMAL

(Fotografía iluminada. Ocular: Proy^a 4. Objetivo 1,30 apocromático: inmersión homogénea). Tirage: 0^m,41 cm.

1. Capa córnea del epidermis.—2. Cuerpo del Malpighio con algunas células degeneradas.—3. Zona oscura donde se prepara el proceso regresivo.—4. Zona clara en plena regresión.—5. Capilar contenido en la zona regresiva.

Colorantes; Carmin de Grenacher: ácido-pírico.

E. ESCOMEL.

Verrucoma de Carrión.

PL. VI.



Fig. 11.

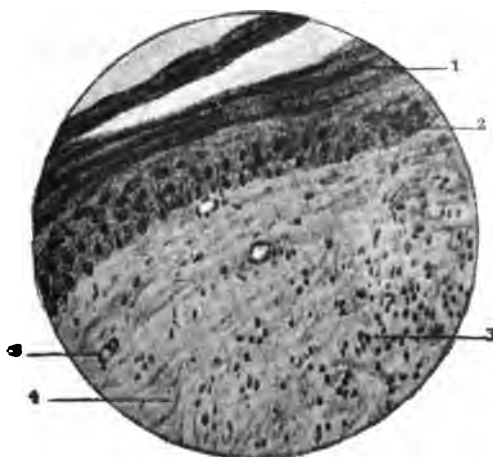


Fig. 12.

PLANCHA VII**FIGURA 13.****GRANULOMA NACIENTE**

(Fotografía iluminada. Ocular: Proyn 4. Objetivo: 8). Tirage; 0^m,31 tirage.

1. Epidermis.—2. Vaso dérmico.—3. Granuloma unilobulillar sin conter vaso alguno (arteriola ó venilla).—4. Dermis.—5. Músculo liso de la piel.

Colorante: Hematoxilina de Ehrlich.

FIGURA 14.**ARMAZON DEL VERRUCOMA**

(Figura tomada á la cámara Clara Leitz. Objetivo inmersión 1/12).

1. Epidermis (Capa generatriz).—2. Capa de tejido conjuntivo adulto que rodea el granuloma y se continúa insensiblemente con la—3. Trama del verrucoma.—4. Gran malla que encierra cinco espacios celulares.—5. Pequeña malla de un solo espacio celular.

Colorantes: Carmin de Granecher: carmín de índigo: ácido pícrico.

E. ESCOMEL.

Verrucoma de Carrion.

Pl. VII.



Fig. 13.

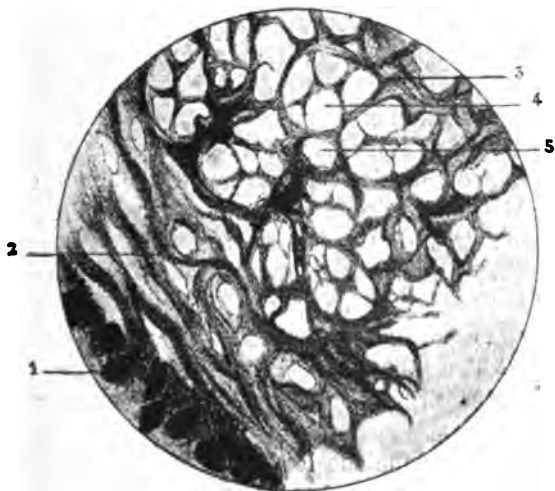


Fig. 14.

UN CAS DE TUBERCULOSE DES GLANDULES RETRÔTRACHEALES ET PERIBRÔNCHIALES SIMULANT UN ANEURISME

par Mr. NINO SMIRAGLIA-SCOGNAMIGLIO (Napoli).

Le cas que je vais très brièvement relater ne mériterait pas l'attention de cette illustre assemblée de médecins et de savants si de ce cas il ne jaillissait une démonstration pratique, cependant toute autre que nouvelle.

Alphonse P. âgé de 27 ans, légiste, de Naples, se présenta le 10 mai 1902 à l'admission à l'hôpital des *Incurabili* de Naples, où en ma qualité de médecin d'admission, je constatais une respiration vésiculaire un peu rude et quelques faibles râles en correspondance avec le sommet du poumon gauche.

Après quelques hésitations le malade fut envoyé à l'Hôpital de la Paix; quelques semaines après, me trouvant en qualité de médecin de garde à l'Hôpital de la Paix, on me présenta un malade au teint pâle, nutrition un peu déchuë, constitution et conformation squelettique normales et qui présentait des tuméfactions glandulaires dures, atrophiées, mobiles, indolentes en nombre considérable dans les régions inguinales, axillaires et latero-cervicales. Le thorax allongé dans le sens longitudinal; les espaces supra et sous-claviculaires enfoncés, l'angle de Louis saillant. Le malade présente une difficulté à respirer et à avaler, toux avec une faible expectoration en partie écumeuse, en partie dense, de couleur blanc sale; autrefois le malade a éprouvé une sensation d'échauffement, quelquefois précédée de frissons dans les heures du soir. Présentement absence de fièvre. Le malade est haletant et l'on remarque que le thorax dans l'acte de la respiration se meut en masse et que l'épigastre et les espaces intercostaux se creusent. Ce fait est très accentué dans la région sous-clavière gauche. La percussion donne son obtus jusqu'au 3^e espace sur la mammillaire se confondant avec l'obtusité du cœur. A l'auscultation on reconnaît une grande confusion de rumeurs respiratoires et circulatoires; la respiration est indéterminée.

En faisant suspendre au malade les mouvements respiratoires, ce qu'on n'obtient qu'avec une grande difficulté et pendant un temps très court, on entend seulement un souffle et un ton; il y a synchronisme avec le souffle et le ton de la carotide gauche.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire révèle:—Cœur: l'ictus légèrement déplacé en bas et à gauche sur la mamillaire; obtusité étendue à la mamillaire et au bord inférieur de la 6^e côte: souffle en 1^{er} temps et accentuation du 2^{ème} ton sur le foyer aortique—Pouls: les pouls de la carotide, de l'axillaire, de la radiale gauche présente un notable retard et moins de force que le pouls correspondant de droite. L'auscultation révèle une rumeur prolongée et une autre brève sur la carotide gauche.

Je laisse de côté l'examen de l'appareil d'innervation et de locomotion et l'examen des appareils digestifs sécrétoire et excrétoire, car ces examens sont complètement négatifs.

On discute sur l'existence d'un anévrisme de la carotide gauche avec compression de la sous-clavière, ou de la sous-clavière avec compression de la carotide. Mais le malade reconnaît en moi le médecin, qui l'avait reçu aux *Incurabili* et envoyé à la *Paix* et à mon tour je le reconnais et me rappelant les faits catarrhaux précédemment observés au sommet du poumon gauche, je demande l'examen du produit de l'expectoration.

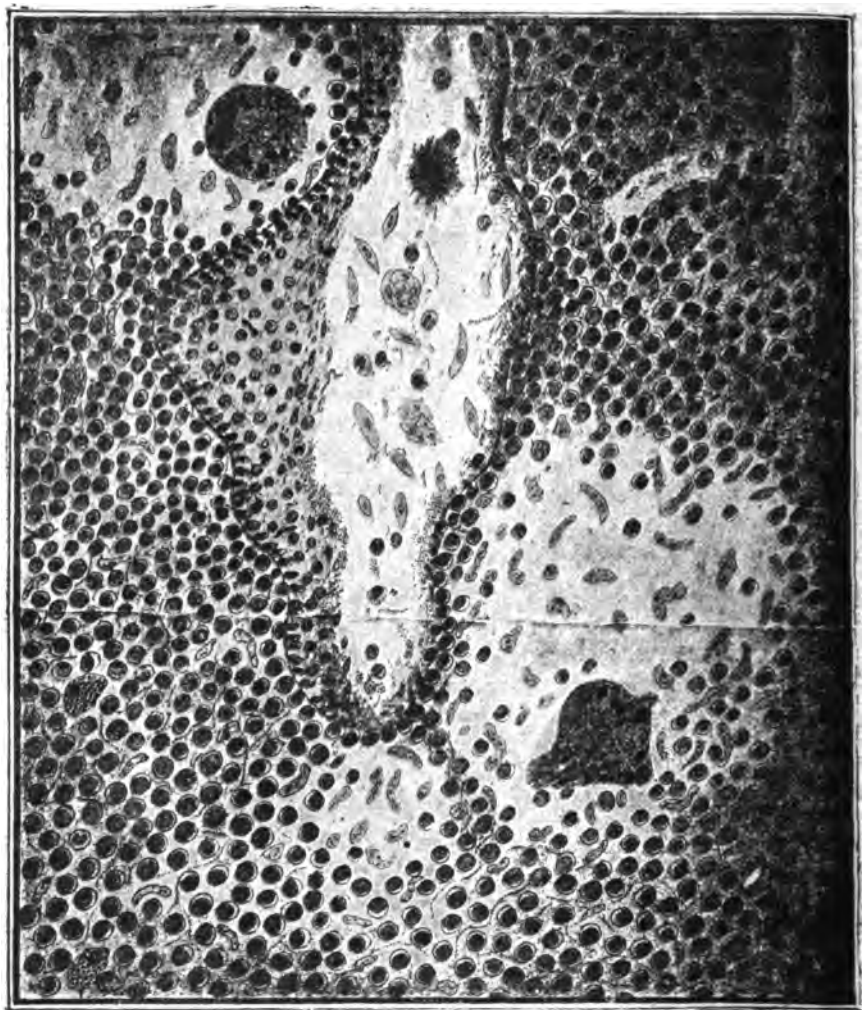
Comme je n'étais chargé à la *Paix* que d'un service périodique de garde, je n'eus plus l'occasion de suivre le malade, et dans les gardes successives je ne le revis plus.

Mais le 29 Juillet j'étais de garde aux *Incurabili*, quand on me présenta un malade en danger imminent d'asphyxie par suite de compression de la trachée. Son état ne permettait pas le moindre examen: les chirurgiens ne jugèrent pas à propos de procéder à une opération. Je me rappelais Alphonse P..., et le malade me dit qu'il avait été renvoyé de l'Hôpital de la *Paix* après l'examen du produit de l'expectoration. Je compris le reste, car dans cet hôpital on ne peut admettre les phthisiques.

L'autopsie révéla: tuberculose du sommet du poumon gauche avec tubercules en tous les degrés et avec diffusion à tout ce poumon et à l'autre: tuberculose des glandules rétrotrachéales et péribronchiales avec compression de la trachée, du bronche gauche, œsophage, carotide et sous-clavière gauche et aussi du nerf vague.

Ce cas nous prouve encore une fois l'importance de la recherche du bacille de Koch, non seulement dans les maladies de poitrine bien déclarées, mais dans toutes ces maladies qui ont, soit comme symptôme de second ordre, disons nous, la toux avec un peu d'expectoration.

Dans ce cas l'examen de l'expectoration a mis en pleine lumière le diagnostique et a fait prévoir tout ce que plus tard la table anatomique a révélé.



AMYGDALÉ TUBERCULEUSE [Color, Blau de Unna]

Edmundo E. Escamez

Paris 1908

PÉNÉTRATION DU BACILLE TUBERCULEUX DANS LES AMYGDALES DIGESTIVES DE L'HOMME

par **Mr. EDMUNDO E. ESCOMEL** (Lima).

Dans un travail que nous avons présenté à la Société Anatomique de Paris, et que nous devons à la bienveillance de Mr. le Dr. Letulle, qui nous a permis de faire cette étude à son laboratoire de l'Hôpital Boucicaut, nous avons décrit toutes les lésions que nous avons rencontrées dans les amygdales chez les tuberculeux, et nous avons fait en même temps l'examen de quelques amygdales chez des individus non tuberculeux; ce qui nous a permis d'en faire la comparaison.

Tout d'abord, nous pouvons affirmer que l'amygdale renferme, à l'état normal, dans ses cryptes, toute une flore microbienne très variée et très riche en parasites (coccus, bacilles, champignons etc.) en lutte continuelle avec les éléments leucocytaires fournis par le tissu lymphoïde de l'organe.

Ces éléments sont surtout des mononucléaires, et en plus un moindre nombre de polynucléaires.

Parfois, et sans que nous en connaissions la cause, le nombre de polynucléaires prend le dessus.

C'est sans doute à cause de cela que plusieurs auteurs ont regardé cette évacuation leucocytaire comme étant de nature physiologique.

Les leucocytes sont inclus parmi les cellules de toute la couche épithéliale qu'ils traversent de la profondeur vers la surface et vice-versa.

Quelques uns de ces leucocytes tombent dans l'intérieur des cavités cryptiques gardant leurs propriétés tout aussi bien que s'ils se trouvaient dans le tissu amygdalien; ils conservent très bien les affinités tinctoriales et l'on peut nettement voir leur action phagocytaire.

D'autres, en revanche, présentent des signes très nets de destruction d'un degré plus ou moins avancé.

D'autre part, la désquamation physiologique pousse continuellement les cellules les plus superficielles d'épithélium vers ces cavités où elles séjournent pendant un temps variable, parfois très long, avant de pouvoir être évacuées par les ouvertures des cryptes.

Pendant ce temps là, elles constituent de même que les leucocytes morts, étant à une température très convenable, un aliment précieux pour la culture des microbes qui sont venus de l'extérieur.

PLANCHE I



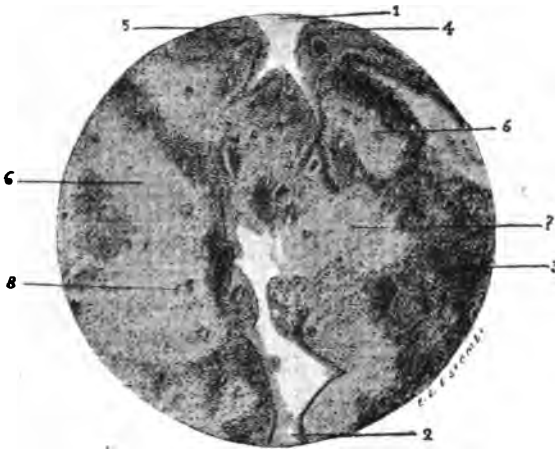
*Amygdale d'apparence tuberculeuse.
dans laquelle l'examen microscopique
ne révèle aucune lésion bacillaire.*

Laboratoire de Mr G. Poupou Dr Létulle

Paris 1903

Edouard G. Escomel.

PLANCHE II

Amygdale tuberculeuse.

Coloration : Bleu de Unna..

1. Partie superficielle d'une crypte amygdalienne.
2. Partie profonde de la même.
3. Tissu lymphoïde hypertrophié
4. Épithélium intact.
5. Épithélium altéré
6. Tubercules qui longent les cavités cryptiques
7. Tubercule au niveau duquel l'épithélium a disparu.
8. Cellule géante,

Laboratoire de Mr le Professeur Dr Réville.

Paris 1903

Edmond S. Cocornel.

PLANCHE III



*Méguration du bacille de Koch à travers l'épithé-
lium amygdalien.*

1. Noyau globuleux des cellules épithéliales
2. Gros leucocyte mononucléaire contenant des bacilles
3. Gros leucocyte à noyau bossu renfermant aussi des
bacilles

Laboratoire de Mr le Professeur Dr Estruc.

Paris 1903.

Edmundo E. Escamé,

Ces parasites, attaquant l'épithélium, nous les voyons pénétrer le plus ordinairement jusqu'à la quatrième ou cinquième rangée cellulaire où ils sont de plus en plus rares, pour ensuite disparaître dans les couches les plus profondes.

Dans toute cette étendue il y a toujours une phagocytose d'intensité variable.

Mais il est d'autres parties, dans lesquelles l'épithélium a beaucoup plus souffert, dont il peut même disparaître par places, alors la lutte leucocytaire s'engage dans la surface même du tissu lymphoïde qui est en contact immédiat avec les microbes intra-cryptiques.

Parfois il existe des lignes leucocytaires qui s'étendent depuis la surface jusqu'à la profondeur de l'épithélium, et même qui vont jusqu'au tissu propre de l'amygdale, contenant des microbes phagocytés et probablement emportés de la surface par les leucocytes.

Nous avons constaté que ces leucocytes transportaient à travers l'épithélium non seulement des microbes banals, mais encore des bacilles de Koch (fig. III). Donc la pénétration de ce dangereux microbe dans l'amygdale au moyen des leucocytes, sans destruction de l'épithélium, a été nettement constatée.

Nous avons vu *l'oidium albicans* pénétrant très profondément dans les couches épithéliales, et dans la porte d'entrée de cet *oidium*, des bacilles de Koch prêts à être emportés par des phagocytes.

D'un autre côté, les tubercules se développent dans l'amygdale, presque toujours à côté des fonds cryptiques ou le long de ces cryptes, bordant leurs contours en chapelet, et très près de l'épithélium (pl. II).

Il nous est arrivé une seule fois d'ailleurs, de voir comme première manifestation tuberculeuse, une cellule géante placée immédiatement au dessous de l'épithélium et presque en contact avec la couche génératrice, renfermant un leucocyte et quelques bacilles de Koch.

Le fait a été déjà décrit par Mr. le Dr. Letulle dans son traité sur l'Inflammation.

L'infection exogène était évidente.

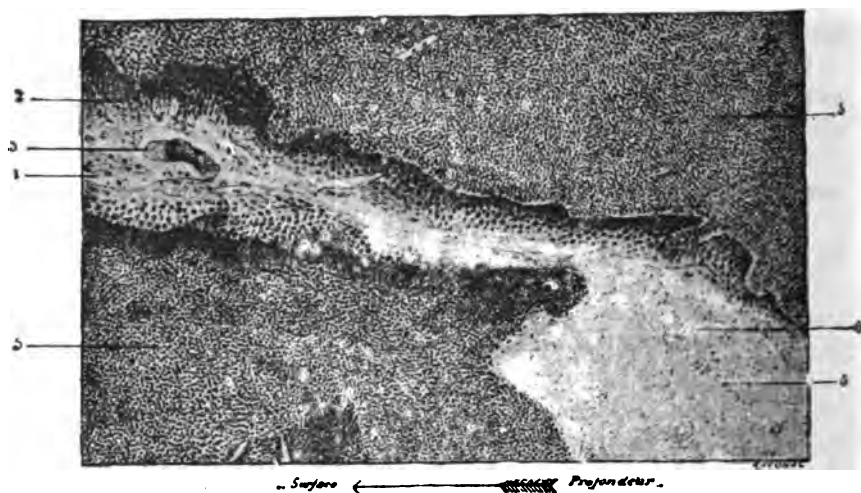
D'autres fois les tubercules affectent une forme piriforme dont la partie étroite correspond à la base de l'épithélium, et la partie grosse pénètre plus ou moins dans la profondeur du tissu lymphoïde.

Nous avons trouvé maintes fois, des tubercules confinant directement avec les cavités cryptiques par suite de la disparition de l'épithélium (pl. II et pl. III).

L'infection tuberculeuse exogène de l'amygdale étant démontrée, comment se produit cette infection?

Nous croyons que les microbes banals qui se trouvent toujours à

PLANCHE IV

Amygdale tuberculeuse

1. Cavité cryptique
2. Épithélium très altéré
3. Cellule géante intra cryptique probablement détachée d'un tubercule
4. Tubercule communiquant avec la cavité cryptique et au niveau duquel l'épithélium amygdalien se désorganise.
5. Tissu amygdalien hyperplasé
6. Cellule géante en train de s'excréter dans la cavité cryptique

Cab.atoire de Mr le Professeur Dr Richelieu
Paris 1905

Edmundo E. Bocanegra

la surface de l'amygdale et surtout dans l'intérieur de leurs cryptes, jouent un rôle considérable en s'attaquant à l'épithélium, déterminant des lésions variées en même temps qu'ils favorisent l'issue de leucocytes avec lesquels ils entrent en lutte.

Le bacille de Koch pénètre par la bouche avec les aliments et avec les poussières, se déposant à l'ouverture des cryptes où il commence son œuvre et se développe.

Alors les leucocytes qui sont à la surface de l'épithélium, les englobent et les portent vers l'intérieur.

Nous n'avons pas vu les bacilles solitaires dans les couches profondes de l'épithélium, mais toujours englobés par des phagocytes (pl. III).

Dans ce parcours, ou bien les leucocytes les digèrent et les tuent, ou bien au contraire, ils les portent vivants vers le tissu lymphoïde où le concours des macrophages devient nécessaire pour que le tubercule commence à se constituer.

Nous n'avons pas pu suivre bien complètement tous ces faits, nous en avons cependant observé beaucoup de phases.

Dans le reste de l'épithélium buccal et dans les enfoncements épithéliaux, nous avons aussi trouvé des bacilles de Koch et d'autres microbes, mais en plus petit nombre que dans les amygdales et ne provoquant pas ces grosses altérations épithéliales ni ces énergiques réactions leucocytaires.

D'après ce que nous venons d'exposer nous voyons que le bacille de Koch a beaucoup de peine à traverser l'épithélium buccal, sauf au niveau des cryptes amygdaliennes.

La muqueuse buccale le contient très souvent; il peut même séjourner plus ou moins longtemps à la surface de son épithélium ou dans le fond de ses plissements, mais en dessous de cette muqueuse il n'y a pas d'organe lymphoïde pour réagir et envoyer des leucocytes à la rencontre du bacille.

Il est donc évident que la réaction y est minime; le bacille pénètre très difficilement ou ne pénètre pas du tout, lorsqu'il est libre, à travers un épithélium sain, par conséquent, la tuberculisation de cette muqueuse est difficile et rare, ce qui est confirmé, et par la clinique et par l'examen microscopique.

Mais au milieu des piliers du voile du palais, et dans une petite excavation se trouve l'amygdale avec sa surface irrégulière et les orifices de ses cryptes assez disposée à recevoir les bacilles de Koch.

C'est alors que, même connaissant le point de départ de la tuberculisation de l'amygdale, il est difficile d'apprécier son développement et de savoir où elle doit s'arrêter.

Cette tuberculisation ne se fait pas avec un grand retentissement symptomatique, bien au contraire, l'amygdale semble normale, l'hyperplasie est inappréciable, l'ulcération est nulle, l'infection bacillaire ayant commencé par le fond des cryptes.

Alors on s'aperçoit que les ganglions du cou s'hypertrophient, se tuberculisent même avant l'apparition des lésions pulmonaires. On prendrait à ce moment volontiers pour un scrofuleux, un malade ayant une tuberculisation des amygdales et des ganglions du cou. (1).

D'après les constatations faites à la suite d'autopsies au laboratoire du Professeur Letulle, il ressort que la tuberculose intestinale est très fréquente, et que les parties les plus souvent atteintes sont précisément les plaques de Payer et les follicules clos, parfois même ceux de l'appendice.

La structure de ces organes est identique à celle des amygdales, avec cette seule différence topographique, que l'amygdale se trouve à la porte du tube digestif et par conséquent infiniment plus exposée aux causes d'infection que les plaques de Payer.

Or, sur 25 cas de tuberculose, nous avons trouvé 21 fois la tuberculose amygdalienne, et marchant de pair avec elle, seulement 14 fois la tuberculose intestinale; donc, l'amygdale non seulement se trouve plus en contact avec les causes d'infection, mais est aussi plus fréquemment tuberculisée que l'intestin.

Dans l'un de ces cas il y avait seulement tuberculisation amygdalienne, ganglionnaire et pleurale, les poumons restaient absolument indemnes.

Des 4 cas négatifs, il s'en trouvait 3 dans lesquels plusieurs organes contenaient des tubercules de guérison, et un cas de bronchite tuberculeuse.

Nous pouvons du reste affirmer, que dans aucun, nous n'avons trouvé d'abcès tuberculeux ni de tubercules fibreux ou calcaires dans l'amygdale.

Nous croyons, après tout, que les amygdales palatines sont des organes de défense qui se trouvent à la porte de l'appareil digestif; que par suite même de ce rôle défensif, elles cherchent le contact des bacilles de Koch et leur destruction, mais comme leur pouvoir défensif n'est pas toujours très énergique, elles se laissent tuberculiser sans

(1) L'infection tuberculeuse par la voie amygdalienne a été magistralement étudiée et décrite par Mr. le Professeur Dieulafoy en 1895 sous le titre de «Tuberculose larvée des 8 amygdales». Cohnheim et Weigert ont aussi attiré l'attention sur cette tuberculisation silencieuse des amygdales.

beaucoup de résistance chez les sujets prédisposés; l'infection se transmetant alors au recte de l'organisme.

Si les amygdales n'étaient pas à la porte d'entrée de ces grands appareils organiques, la muqueuse resterait la même dans tout l'appareil bucco-pharyngien, c'est à dire, très peu ou presque pas défensive, mais aussi très peu ou presque pas tuberculisable.

Déjà en 1880 Mr Barth et en 1886 Mr. Letulle étudiaient la tuberculose amygdalienne et pharyngienne.

Les expériences de Mr. Lermoyez en 1894 et 1895 et celles de Maure et Brindel en 1896 sur les végétations adénoïdes, démontraient la fréquence de la tuberculose dans ces végétations.

Des auteurs allemands, entre autres MM. Krueckmann et Schlenker croient, contrairement aux auteurs français, que l'amygdalite tuberculeuse est consécutive à l'infection pulmonaire; par contre Orth a constaté la tuberculose de l'amygdale chez des enfants morts de diphtérie dont le poumon n'était nullement tuberculeux. De notre côté, nous avons aussi un cas dans lequel le poumon ne présentait aucune trace de tubercule, bien que l'amygdale fût intensivement tuberculisée, avec des caractères macroscopiques non apparents. La mort avait été occasionnée par une fièvre typhoïde.

Mr. le Dr. Dieulafoy disait jadis que de l'amygdale tuberculeuse, les bacilles marchaient vers les ganglions par la voie lymphatique, de là, pénétraient dans la grande veine lymphatique ou le canal thoracique pour être déversés dans la circulation veineuse qui les conduisait vers le poumon.

Lors de notre étude sur les fibres élastiques dans les tubercules amygdaliens, nous en avons trouvé qui représentaient le reste d'une paroi vasculaire intra-tuberculeuse en voie de désorganisation comme une espèce de grille pouvant permettre le passage direct de l'agent infectieux dans le sang.

Dans un cas nous avons constaté l'existence d'un thrombus sanguin intra-veineux farci de bacilles.

Cela ne peut en rien contredire les théories sur l'infection par la voie lymphatique qui est la principale, car c'est seulement par exception que les bacilles peuvent faire irruption par la voie sanguine.

En résumé:

- a) Les amygdales digestives contiennent des bacilles de Koch dans leurs cryptes, même à l'état normal.
- b) La tuberculisation de l'amygdale est fréquente, facile et d'un diagnostic clinique hérissé de difficultés.
- c) C'est l'organe le plus tuberculisable de l'appareil digestif.
- d) Son infection est dans la grande majorité des cas d'origine exogène.
- e) Elle porte les bacilles directement dans l'appareil lymphatique, parfois dans le torrent sanguin, sans qu'on puisse dire d'avance où s'arrêtera cette infection.

*Discussion:***Mr. LIGNIERES (Paris).**

Il n'est pas douteux que dans l'intéressante communication qui vient d'être faite, il s'agit bien de tuberculose, tant au point de vue microscopique, qu'à celui de la clinique.

L'examen bactériologique après coloration au Ziehl ne suffit pas, en effet, pour déclarer l'existence d'une tuberculose de l'amygdale. Nous savons bien aujourd'hui qu'on trouve assez souvent dans cet organe des bacilles acidiphiles du type du bacille de Koch, mais n'en ayant pas du tout les qualités pathogènes. Il faut placer ces bacilles à côté d'une foule d'autres, notamment de ceux de Möller et de Rabinowitch.

Mr. ESCOMEL (Paris)

Conociendo las causas de error en el diagnóstico del bacilo tuberculoso por solo la coloración, hemos llamado tuberculosas á nuestras amígdalas, sólo después de haber comprobado en ellas los *tubérculos con sus células gigantes y bacilos de Koch*, ya sea en el interior de las células gigantes, ya en el resto del tejido granulomatoso.

No solamente hemos visto á veces bacilos ácidos resistentes, que no eran suficientes por sí para llamarse tuberculosos, sino también hongos intra-crípticos, entrelazados en todos sentidos, dando de su periferia espirilos, que, á veces quebrados, semejan bacilos que resisten en ciertas ocasiones á la decoloración empleada para evidenciar el bacilo de Koch.

DES ALTERATIONS DU FOIE PENDANT 37 ANS DE TUBERCULOSE

par Mr. NINO SMIRAGLIA-SCOGNAMIGLIO (Napoli)

Le cas clinique, que je relate, accompagné des preuves de la table anatomique et des recherches microscopiques, offre un intérêt tout particulier dans la genèse de la cirrhose.

Il s'agit d'un individu affecté de tuberculose pulmonaire pendant 37 ans avant sa mort. La maladie a eu une longue trêve mais quand elle a repris son cours, elle est redevenue aiguë comme elle l'était 37 ans auparavant.

L'examen bactériologique des expectorations pendant la vie, n'a jamais démontré la présence du bacille de Koch, mais la forme clinique du processus vérifié pendant la jeunesse, et la forme clinique de la dernière maladie, ainsi que l'examen bactériologique du contenu des voies aériennes du cadavre, ont révélé la tuberculose et le bacille de Koch.

Jusque là, il n'y a rien de particulier, mais on a remarqué en cet individu, soit en clinique soit sur la table anatomique et à l'examen histologique du foie, tout le tableau de la cirrhose vulgaire.

On connaît parfaitement les rapports existants entre la cirrhose du foie et la tuberculose, mais là il n'y avait, ni alcoolisme, ni syphilis, ni infection malarique lente, si bien que peut-être tout le processus de la cirrhose pourrait s'expliquer par une lente intoxication du sang produite par les toxines bactériques.

Si l'on voyait se produire plus souvent le cas où un jeune homme de 20 ans échappe à un processus de tuberculose pulmonaire pour y retomber 37 ans plus tard et si l'on reconnaît plus souvent à l'examen macroscopique et microscopiques du foie dans les cadavres des malades de tuberculose pulmonaire, je crois qu'une partie des cas de cirrhose pourraient s'expliquer par l'intoxication bactérique.

Je résumerais très brièvement.

Adamo Salvatore, âgé de 67 ans, de Naples, orfèvre. Sa mère mourut d'hydropisie, son frère et son père sont morts jeunes d'une maladie, que le malade ne sait préciser.

Le malade, a 20 ans, eut une bronchite aiguë avec fièvre se maintenant presque toujours à 40 degrés et seulement après 5 ou 5 mois il guérit. Durant le cours de cette maladie il eut des attaques répétées de hémoptisie. En suite il n'eut pas d'autres maladie digne de remarque

jusqu'au mois d'octobre 1901. A cette époque, sans précédents appréciables il fut pris par des frissons et puis par une forte fièvre qui se répétèrent pendant dix jours environ.

Après quoi les fièvres non précédées des frissons, mais suivies de sueurs se prolongèrent pendant quarante jours et furent accompagnées de désordres intestinaux. Le malade se croyait guéri quand il fut pris de nouveau par des douleurs à l'abdomen, à l'épigastre, diarrhée, troubles dans la digestion.

En décembre 1901 vint s'ajouter la toux avec expectoration muqueuse, quelquefois striée de sang. L'examen de la matière expectorée plusieurs fois répété, fut négatif pour le bacille de Koch et pour les fibres élastiques.

Examen général.—Teint pâle, anémique, constitution organique médiocre, panicule adipeux rare, conformation squelettique grêle, hypertrophie musculaire; absence de tuméfactions glandulaires et d'œdèmes, langue rose et poisseuse au centre, gencives rouges avec quelques érosions.

Examen fonctionnel.—Fièvre le soir précédée de frissons et suivie par des sueurs nocturnes. Toux fatigante avec expectoration muqueuse quelquefois striée de sang. Légère oppression.

Anorexie, sensation de pesanteur à l'estomac pendant la digestion; rares vomissements, mais toujours provoqués par des accès de toux; diarrhée avec selles liquides et quelquefois sanguinolentes.

Examen du thorax.—La forme du thorax est conique et asymétrique par suite de la dépression de toute la moitié latérale gauche. Les fossettes supra et sous claviculaires gauche un peu enfoncées. Type respiratoire costal supérieur avec diminution de la mobilité à gauche. Là le toucher révèle un frémissement de râle et le frémissement thoracovocal se perçoit plus clairement qu'à droite. La percussion donne un son un peu obtus à gauche et cette obtusité augmente vers la base.

L'auscultation révèle: la respiration vésiculaire rude à droite, faible à gauche, au sommet comme à la base.

A la base de droite, râles avec des petits bouillonnements. A gauche dans la fosse surépineuse respiration faible, avec expiration prolongée.

Examen du cœur: L'ictus est dans le 6^e espace presque sur la mammaire. Sa mobilité est abolie (J'ai démontré dans une autre section que la *mobilité* de l'ictus est abolie dans les adhérences des deux feuillets du péricarde ou de la plèvre).

Rate: Elle fait saillie d'un doigt sous l'arcade costale sur l'axillaire

antérieure et est mobile sous les actes de la respiration. La surface lisse, consistance légèrement augmentée.

L'obtusité se confond en haut avec celle de la plèvre. En bas, elle arrive à un doigt en dehors de l'arcade costale. Transversalement elle va de l'axillaire antérieure à la colonne vertébrale.

La brièveté du temps qui m'est accordé ne me permet pas d'exposer tout au long le cours de la maladie; je dirai sommairement: la fièvre, la toux, l'expectoration, les troubles gastriques, la diarrhée continuèrent sans relâche. Dans les déjections on a souvent observé des traces de méléna. Le volume de l'abdomen allant en augmentant, on constata facilement la présence de liquide libre dans la cavité du péritoine. L'état général alla toujours s'aggravant. Après deux mois et demi le malade eut de copieuses pertes de sang par hématemèse et par enterorrhagie. Ces pertes se répétèrent 2 ou 3 fois par jour pendant une semaine, et laissèrent le malade dans un état de collapsus où il resta.

A l'autopsie on trouva dans la cavité abdominale environ deux litres d'un liquide sérohématique. Le grand épiploon apparut épaissi et recouvert d'une myriade de nodules tuberculiformes, ainsi que le péritoine tout entier, qui présentait également beaucoup d'adhérences spécialement avec la paroi antérieure de l'abdomen. Remarquables aussi les adhérences de l'estomac avec le foie et avec la rate et entre les replis intestinaux.

La muqueuse gastrique présentait la marque d'un léger catarrhe, mais aucune altération, de même le duodenum. Seulement dans l'œsophage, on remarquait l'ulcération d'une veine variqueuse que l'on pouvait facilement percer avec une sonde. L'intestin grêle présentait une dissémination de tubercules miliars.

Le foie adhère fortement au diaphragme; sa capsule est épaissie. Son volume est diminué: sa surface a un aspect granuleux, sa consistance est augmentée. Difficile à couper, il présente un aspect granuleux avec des places jaunâtres en pleine dégénération: tissu conjonctif périportale hyperplastique.

La rate est augmentée, sa capsule est épaissie et recouverte de tubercules miliars. Les autres organes ne présentent rien de notable. Les glandes rétropéritonéales sont peu augmentées.

Dans le thorax, nombreuses adhérences pleuriques par larges points de tissu fibreux. Adhérence totale de deux feuillets du péricarde: tubercules dans tous les stades dans les deux poumons et quelquefois signe de catarrhe diffus.

Dans le cul-de-sac costo-diaphragmatique une bosse, qui sur l'axillaire antérieure s'élève jusqu'au 2^{ème} espace, formée par la plèvre con-

sidérablement épaissie. La bosse ouverte donne sortie a un liquide saineux de couleur jaune sale, beaucoup de substance caséuse et des détritrus. Cette bosse n'a aucune communication avec les cavités naturelles.

L'examen microscopique des sections du foie faites avec le microtome, sur des petits fragments, fixés, indurés et colorés avec les méthodes les plus variées, révèlent une notable prolifération des nucleus et hyperplasie remarquable des éléments qui composent les cloisons et encore infiltration adipeuse et partielle dégénération.

Quelle est la cause de cette cirrhose? Les innombrables cas de cirrhose hépatique dans lesquels il n'y a pas de cause apparente pourront m'aider à répondre à cette question. Ces cas, comme ceux qui m'appartiennent sont des cas qui attendent une explication.

De mon côté, j'ai souvent rencontré la cirrhose du foie dans les tuberculeux et ce n'est pas la malaria, ou l'alcoolisme ou la syphilis qui doivent toujours engendrer la cirrhose.

Je crois que les toxines bactériques et les protéines produites dans les tubercules regressifs et dans la pleurite close ont, entre autres altérations de tout organe, donné naissance a la cirrhose du foie.

Des expériences de laboratoire, avec celles de la clinique et de l'anatomie démontrent toujours d'avantage, que dans toute intoxication lente dans l'homme et dans les animaux il y a cirrhose du foie: de même mon concitoyen Jabozzi à Naples a démontré la cirrhose du foie dans le chancre de tout organe.

La Physiologie a démontré que chaque cellule hépatique représente un petit laboratoire, qui tend a modifier les poisons qui se produisent ou s'absorbent dans notre économie. Par suite d'une conséquence logique qui en résulte, ces produits doivent également exercer une action de réciprocité sur la cellule hépatique, et quand cette action sera trop intense ou trop continue, celle devra produire dans le premier cas la dégénération adipeuse, dans le second cas la cirrhose.

Je crois, si vous me permettez de terminer avec une hypothèse, honorables colluèges, que la syphilis, les alcoolismes, la malaria, n'ont pas d'autre manière de produire la cirrhose, que par une lente intoxication.

DER TOD DURCH ELECTRICITÄT

par Mr. FELLINCK (Wien).

Fast könnte man behaupten, dass es in der umstrittenen Frage der eigentlichen Ursache des electrischen Todes so viele Ansichten gäbe, wieviel Autoren diesem Gegenstand ihre Zeit und Mühe geopfert haben. Es würde auch zu weit führen, wenn alle diese Arbeiten hier Berücksichtigung finden sollten.

Nur skizzenhaft sei erwähnt, dass einer der ersten, der sich mit diesem Thema befasste, *Grange* schon im Jahre 1872 den Tod durch Electricität auf mikroskopische Läsionen der Medula zurückführen wollte.

Sehr eingehende und interessante Tierversuche stellte *D'Arsonval* in dieser Richtung an, auf Grund deren er den Tod durch Electricität entweder durch direkte Wirkung (*action directe*) oder durch indirekte Wirkung (*action reflexe*), auf dem Wege der Reflexe etc. erklärte.

Nebst den Franzosen lenkten auch die Engländer und Amerikaner frühzeitig ihr Augenmerk auf diese Frage.

So kommt *Tatum* auf Grund seiner electr. Experimente an Hunden zu dem Schlusse, dass der Stillstand des Herzens als die Todesursache des electr. Franks anzuführen sei. Dieselbe Beobachtung machte nachher *Biraud*, der an Kaninchen experimentierte.

So wären noch die Arbeiten von *Biggs*, *Colin*, *Houston*, *Knapp*, *Putnam* u. v. A. erwähnenswert.

Kratter, dem unter den Autoren deutscher Zunge das Verdienst gebührt, das Studium dieser wichtigen Frage inaugurirt zu haben, kommt auf Grund seiner ausgedehnten Beobachtungen und Versuche zu dem Schlusse, der Tod durch Electricität sei eine centrale Athmungslähmung, eine besondere Art der innern Erstickung.

Nach *Oliver* und *Bolam* hingegan soll der Stillstand des Herzens das Primäre des verursachten Todes sein, worauf die Athmung erlahme. Im allgemeinen muss ich *Trevast* und *Battelli* zustimmen, die seit Jahren mit der Erforschung der Frage beschäftigt sind und nebst *D'Arsonval* wohl die bedeutendsten Arbeiten unter den französischen Autoren geliefert haben, in denen sie behaupten, dass bis zu einem gewissen Grade jeder Autor Recht behalte. Nur dürfen die Einzelbeobachtungen nicht verallgemeinert werden. *Prevost* und *Battel-*

li halten dafür, dass in einem Falle und bei einer Thierart der Stillstand der Athmung, ein anderes Mal die Lähmung des Herzens und Aehnliches mehr als die Todesursache aufzufassen sei, wobei sie auf das Auftreten der fibrillären des Herzmuskels grosses Gewicht legen. Seit mehr als 3 $\frac{1}{2}$ Jahren bin ich ununterbrochen mit dem Studium dieser Frage beschäftigt und einen Theil meiner Beobachtungen habe ich *) bisher in mehreren Arbeiten publicirt.

Nebst an einer grössern Reihe von Unglücksfällen habe ich an Thierexperimenten in den Wiener Electricitätswerken und im physiologischen Institut der thierärztlichen Hochschule in Wien meine Erfahrungen gesammelt und gesehen, dass die äussere Manifestation *) unter der sich der electr. Tod darbietet, im Allgemeinen eine dreifache ist:

1. Momentaner, blitzartiger Tod. Sofort bei Stromeintritt jede Lebensfunktion erloschen, Ursache und Wirkung fallen in ein- und dieselbe Zeitphase.

2. Herzlähmung, Athmung geht regelmässig weiter, Cheyne-Hek'sche Typhus und exitus.

3. Respiration sofort sistirt. Herzschlag geht noch eine Zeit weiter

So kenne ich auch einen sicher beobachteten Blitzschlag, wo eine verunglückte Person keinerlei Athmung verrieth trotzdem Puls und Herzaction $\frac{1}{2}$ Stunde genau fühlbar waren.

Auf Grund meiner Beobachtungen und der histologischen Refunde die ich in Gehirn und Rückenmark von Menschen und Thieren (Frosch,

*) 1. Beobachtungen an Electricitätsarbeitern. Wien. Klin. Wochenschrift N° 51. 1900.

2. Blitzschlag und electr. Hochspannung Wien. Klin. Wochenschrift. 33 n° 39. 1901.

3. Vorrichtungen zur Verhütung von Unglücksfällen durch die electr. Oberleitungen. Eine neue Isolirzange Oest. Sanitätswesen n° 37. 1901.

4. Electricität und Chloroformnarkose. Wien. Klin. Wochenschrift. n° 45. 1901.

5. Animalische Effects der Electricität. Wien. Klin. Wochenschrift, n° 16, 17. 1902.

6. Histologische Veränderungen im menschlichen und thierischen Gehirn und Rückenmark theils als Blitz-, theils als elect. Starkstromwirkung. Virchows Archiv. Bd. 170, 1902.

7. Zur Klinik der durch atmosphär. und techn. Electricität verursachten Gesundheitsstörungen. Vortrag am Electologen Congress Bern, 1902.

8. «Electr. Unfallwesen», Zeitschrift. f. Klin. Med. Bd. 48. 1903.

9. «Ueber elect. Starkstromverletzungen». Der Techniker.

10. «Die Blitzverletzungen in klinischer und socialrechtlicher Beziehung». Wien. Klin. Wochenschrift, n° 67, 1903.

11. «Electric Shocks», The Lancet n° 4145, 1903.

*) Von den begleitenden Krampfanfällen der sterbenden Thiere will ich hier nicht sprechen.

Maus, Meerschweinchen, Kaninchen Pferd) erhoben habe und in einer Arbeit in Virchow's Archiv des Ausführlichsten publicirt habe, bin ich zur Annahme gedrängt, dass nicht die Herzlähmung, oder der Athmungsstillstand als solches als Todesursache aufzufassen seien, sondern dass die im Centralnervensystem verursachten Läsionen die Einstellung der besagten Functionen bedingen, mithin als die primäre Todesursache anzusehen sind. Die klinisch sich manifestirenden Erscheinungen, wie Herzparalyse, Respirationsstillstand etc., sind nur als Symptome der centralen Läsionen aufzufassen. Den eventuellen Einwänden, dass die im Centralnervensystem auftretenden Läsionen vielleicht als zufällige Refunde oder als Folgen protrahirter Tödtung aufzufassen wären, halte ich entgegen, dass solche Refunde an Thieren erhoben wurden, die momentan, blitzartig gestorben sind, wo zu einer andern Entstehung der Zerstörungen als directe electrische Wirkung (D'Arsonval, action directe) gar keine Zeit übrig war.

Zu der Ausbreitung v. d. Character der Läsionen ist die jedes malige Todesart abhängig.

Die frischen Läsionen sind 3 erlei Art:

1. Zellzertrümmerungen.
2. Capillarzerreissungen.
3. Hämorrhagien.

An überlebenden Thieren fand ich secundäre Dexenerationen nach Marchi und Weigert. Ueber ähnliche Refunde berichtet Corrado.

Die Gehirnhämorrhagien spielen in der Frage der ersten Hilfe eine grosse Rolle.

Wenn nämlich Aspinall meint, dass es zweckmässig wäre, electrisch Verunglückte kopfabwärts zu halten, um durch passive Hyperämie die Lebensfunctionen anzufachen, glaube ich dagegen auf Grund meiner Refunde nicht genug davon abrathen zu können.

Wenn eine Gehirnhämorrhagie als solche noch nicht bedenklich war, kann sie durch eine solche Massregel erst recht gefährlich und sogar tödtlich werden. Ein Aderlass wäre viel eher in Erwägung zu ziehen.

Die Wichtigkeit dieser scheinbar theoretischen Frage des Todes durch Electricität für die klinische Praxis ist aus diesen kurzen Andeutungen ohneweiteres zu erkennen.

«ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU RHINOSCLERÔME»

par Mr. HERMANN von SCHROETTER (Wien).

Redner macht an der Hand einer grösseren Zahl von Abbildungen anatomischer Präparate und mikroskopischer Befunde Mittheilung über die *Pathologie des Scleromes*.

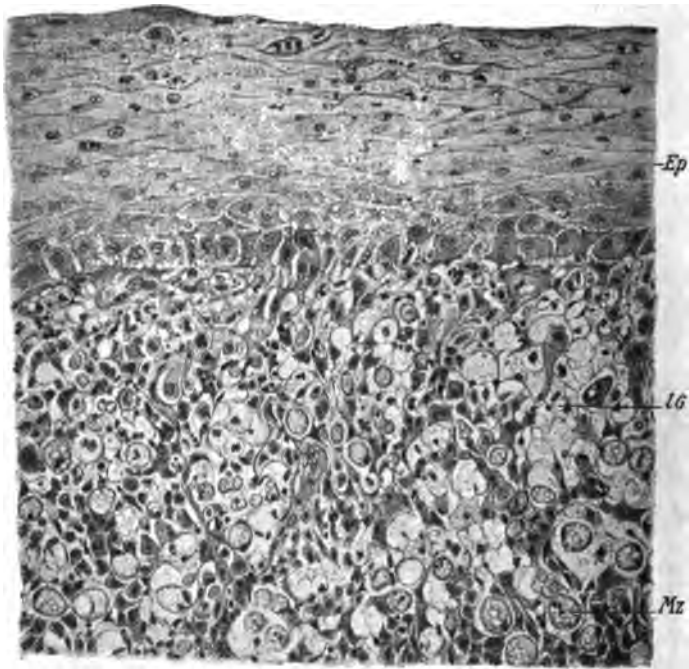


fig. 1.

Zunächst wird unter Hinweis auf beistehende Zeichnung (fig. 1) der typische Aufbau der durch den Sclerombacillus erzeugten Gewebswucherungen besprochen. Das Präparat stammt von dem heute 57 jährigen Patienten J. K.*, bei welchem sich in langjährigem Verlaufe, zuletzt ein tumorförmiges Infiltrat am rechten Stimmbande gebildet hatte. Unter dem stellenweise verdickten Epithel, (Ep) welches da und dort breitere Zapfen nach abwärts sendet, folgt eine Zone reticuliert aussehenden, Cockirsu Granulationsgewebes (eg) das reich-

lich von blasigen, bacillen—führenden Gebilden, den *Miknlics'* schen Zellen (Mz) erfüllt ist. Dieselben nehmen gegen das Zentrum der Geschwulst an Menge ab, während eine immer dichter werdende Infiltration mit Rundzellen hervortritt. Die nicht so selten zu beobachtenden hyalinen Kugeln sind für Sclerom nicht charakteristisch. Aus der kleinzelligen Infiltration geht mit der Zeit Bindegewebsbildung hervor wobei sie an anderen Localitäten, wie in der Trachea, sogar zur Neubildung von Knorpel kommen kann.

Es wird dann über die *Diagnose* und den *Sitz* des Leidens gesprochen und insbesondere, über solche Fälle berichtet, die durch viele Jahre, an der von *Schrötter'* schen Klinik beobachtet, einen Einblick in den *Entwicklungsgang* und *Verlauf* dieser interessanten Erkrankung geben.

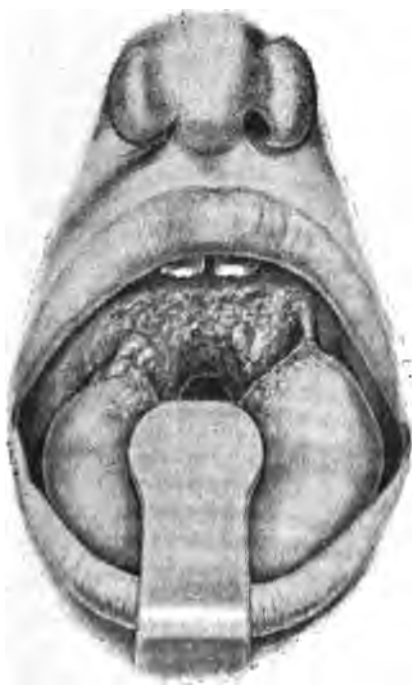


fig. 2.

Wenn das Sclerom auch von der Nase bis in die Bronchien hinab an allen Stellen vorkommen und, wie man heute bestimmt weiss, primär in Larynx und der Luftröhre auftreten kann, so gehören doch solche Fälle, bei welchen sich der Process von den Gaumenbögen her gegen die Mundhöhle fortsetzt, zu den Seltenheiten. Über einen solchen Fall wird genauer berichtet wie nebenstehende, auf die 43 Jahre alte Patienten R. P. bezügliche Abbildung (fig. 2), zeigt, bestanden hier ausgedehnte Veränderungen im Rachenraume, ausserdem aber war auch die Zunge durch Infiltration und Schrumpfung der vorderen Gaumenbögen in Mitleidenschaft gezogen.

Die Zunge ist nach aufwärts gegen den Gaumenbogen herangezogen; dieser selbst massig, an seiner Oberfläche unregelmässig höckerig umschliesst eine Stenose von bedeutender Enge.

Der obere Theil des Larynx war frei; unter den Stimmbändern aber war ein breites, wulstförmiges Infiltrat entwickelt, durch welches der Eingang in die Luftröhre, namentlich von vorne und rechts her, beträchtlich verengt wurde.



Die Zeit, welche dazu nothwendig war, um die beschriebene eigenartige Fixierung der Zungenbasis hervorzubringen, betrug ungefähr 4-5 Jahre. Die Stenoses des subglottischen Raumes wurde durch Dilatation mit Hart-Kautschukröhren beseitigt.

Redner zeigt dann noch einen zweiten, ähnlichen Fall, bei welchem jedoch im Gegensatze zu der ersten Beobachtung vollständige Ausheilung des Processes mit Schrumpfung und Stenosierung des Pharynx-einganges und das Larynx zustande gekommen war.

Wichtig erscheint, dass es selbst in solchen Fällen, wo die Infiltrate starr, wie narbig aussehen und die Schleimhautoberfläche glatt erscheint, noch gelingen kann, durch Excision kleiner Theilchen, Sclerombacillen in der Cultur nachzuweisen. Dieser Umstand macht es verständlich, wie so oft nach einer langen Latenzzeit, der Process entweder an der erstbefallenen, oder an einer benachbarten Stelle wieder aufflackern und zur Bildung recenter Infiltrate führen kann.

Redner kommt dann auf die *Specificität des Scleromprocesses* zu sprechen; er betont, dass hierüber kein Zweifel herrschen kann, und dass man dieselbe trotz der in der letzten Zeit versuchten Einwände aufrecht erhalten müsse. *Klemperer* und *Scheier* haben nämlich in Fortsetzung älterer Versuche von *Wilde* u. a. auf Grund serobiologischer Untersuchungen die Behauptung aufgestellt, dass der *Friedländer'sche* Pneumobacillus mit dem *v. Frisch'schen* Sclerombacillus identisch sei und Letzterer nicht als Erreger der Krankheit angesehen werden könne. Ich habe schon vor zwei Jahren * kurz gegen diese Anschauung Stellung genommen und eingehende Studien aus letzter Zeit, bezüglich welcher die im Institute von *Palttauf* ausgeführten Arbeiten zu nennen sind, haben sich ebenfalls gegen die Identität des Scleromperregers und des *Friedländer'schen* Bacillus ausgesprochen.

Die von *Klemperer* und *Scheier* erhobenen Befunde sind als Familien- oder Gruppenreaction unschwer verständlich; dem Sclerombacillus kommt aber eine eigenartige, durch die Bildung sogenannter *Mitricilic'scher* Zellen characterisirte Gewebsveränderung mit

*) vergl. Berichte der Naturforscherversammlung Hamburg 1901 Sect. f. Laryngologie, sowie Monatsschr. Ohrenheilkunde Bel. 1901 N. 10.

Bildung schrumpfender Granulationstumoren zu. Der Sclerambacillus kann mit *Paltai* nur als eine, in allen seinen Energien dauernd herab gesetzte Form des *Bacillus mucosus capserlatus* aufgefasst werden.

Ich möchte auch hier wieder nachdrücklichst darauf aufmerksam machen, dass das Sclerom einer ständigen *staatlichen Ueberwachung* zu unterziehen ist. Dies erscheint umsomehr geboten, als man sich dem Eindrucke nicht entziehen kann, dass sich die Erkrankung ausbreitet und die Einschleppung derselben in bisher scleromfreie Gebiete in Zunahme begriffen ist.

Ich möchte hiemit die Aufmerksamkeit der spanischen Collegen auf diese Erkrankung gelenkt haben, und bin überzeugt, dass, wenn erst in hinreichender Weise auf das Sclerom geachtet, würde dieses auch in *Spanien* ebenso, wie auf der benachbarten Halbinsel *Italien* angetroffen werden wird. Bezügl'ich dieser verweise ich auf beiliegende Karte (Fig. 4), in welcher ich die Orte, wo Sclerom beobachtet



Fig. 4.

wurde nach den mir von Seiten der italienischen Forscher gütigst zugegangenen Informationen, eingezeichnet habe.

Wie Sie sehen, findet sich, ansser in der lombardischen Tiefebene, auch ein ausgesprochener Herd im Südtalien.

Auf die Erkennung des Leidens will ich hier nicht näher eingehen; für Spanien wäre differential-diagnostisch noch insbesondere auf *Lepra* zu achten, die ja in den südlichen Theilen dieses Landes endemisch ist. Beim Sclerom kommt es, was in dieser Richtung wichtig erscheint, niemals zur Ulceration und zum Zerfall der Infiltrate.

Ich wäre den Collegen dankbar, wenn sie mich, der ich seit Jahren sämtliche Fälle von Sclerom in Evidenz halte, über Beobachtungen auf diesem Gebiete im Laufenden erhalten würden.

Discussion.

Professeur SCHROETTER (père) se permet de diriger l'attention des médecins espagnols principalement à la diagnose différentielle entre la syphilis et le rhinosclerome. Il serait le mieux de donner une courte description par le Gouvernement aux médecins des différents districts et de faire tellement une enquête qui donnerait certainement en peu de temps un résultat positif; c'est à dire il prouverait qu'il existe le rhinosclérome aussi en Espagne.

Dr. LOPEZ GARCIA (Valladolid) félicite Mr. le Professeur Schroetter et lui dit que pendant le temps qu'il a été assistant d'anatomie pathologique à la Faculté de Médecine de Madrid et maintenant comme Professeur d'Anatomie pathologique à Valladolid, il n'a pas observé aucun cas de Rhinosclerome. Il demande à Mr. Schroetter la remise de ses travaux et de pièces et préparations microscopiques pour son enseignement à Valladolid. Il félicite très chaleureusement Mr. Schroetter.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES CELLULES DE PURKINJE DU CERVELET.

par Mr. G. FERRE (Bordeaux).

En étudiant dès 1887 (1) la pathogénie de certains symptômes de la rage chez le lapin inoculé par trépanation, je remarquai les troubles de l'équilibre qui s'observent surtout au début de l'état paralytique et

(1) Société d'Anat. et de Phys. de Bordeaux. Juin-Juillet 1887.

qui persistent souvent pendant le reste de l'évolution. Des phénomènes de même ordre s'observent d'une façon encore plus nette chez les oiseaux inoculés dans les mêmes conditions. Je cherchai également, étant donnés les caractères de cette paralysie, si la transmission des excitations dans le système nerveux pouvait s'effectuer. J'excitai les zones corticales, les bouts central et périphérique du sciatique après section du nerf, le nerf de Cyon, et constatai que les transmissions pouvaient s'effectuer avec peu de différence par rapport à la normale sauf quand l'animal était arrivé aux dernières périodes de la paralysie, au refroidissement (1). Ces résultats d'ordres variés me firent penser que les éléments qui tiennent sous leur dépendance les fonctions de l'équilibration, pouvaient être lésés et j'engageai un de mes élèves, M. Letinois, à rechercher chez le lapin inoculé par trépanation avec le virus fixe, si les cellules de la moëlle étaient lésées, s'il existait des lésions dans les cellules de l'encéphale et en particulier dans les cellules de Purkinje, si enfin, les excitations pratiquées sur les centres et les nerfs donnaient des résultats semblables à ceux que j'avais déjà trouvés. M. Létinois (2) entre autres faits, observa des lésions relativement faibles de la moëlle, constata les résultats positifs des excitations et trouva des lésions avancées des cellules de Purkinje. En faisant les recherches bibliographiques appropriées, il vit que les lésions de ces dernières cellules avaient été déjà décrites par Golgi. Ces lésions ont été de nouveau décrites par Nélis (3) qui en attribua la priorité à Wassilief (1876).

Pour rechercher si l'on pouvait établir quelque assimilation entre ces lésions des cellules de Purkinje et les troubles de l'équilibration, avec un autre de mes élèves, M. Thézé (4), j'ai procédé ainsi qu'il suit: nous avons inoculé le virus fixe par trépanation à des lapins; ces animaux ont été tués par l'asphyxie au moyen du gaz de l'éclairage au 3^{me}, au 5^{me}, au 7^{me} jour de l'évolution et enfin en pleine paralysie. Des lapins normaux ont été sacrifiés par le même procédé. Nous avons examiné les circonvolutions cérébelleuses de tous ces animaux et celles d'animaux morts régulièrement de la rage. Les centres ont été examinés après fixation par la liqueur de Flessing et les alvéoles successifs. Les coupes ont été colorées d'après la méthode de Weigert à la thionine.

(1) Académie des Sciences. Comptes rendus 1889, pag. 938.

(2) Thézé de Bordeaux. 1895.

(3) Etude sur l'anat. et la phys. path. de la rage. Arch. belges de biol. 1900.

(4) Ferré et Thézé. Réunion biol. de Bordeaux Janvier 1903. Thézé de Bordeaux, 1903.

Les cellules de Purkinje commencent à s'altérer d'une façon sensible mais en faible nombre dès le cinquième jour de l'évolution. Au 7^{me} jour, les lésions sont plus répandues et à ce moment un bon nombre de cellules sont lésées. Le corps cellulaire perd son contenu piriforme, il tend à devenir polyédrique, le protoplasma tend à se transformer et retransformer en un bloc homogène surcoloré. Les prolongements que nous n'avons pas étudiés d'une façon spéciale, deviennent plus apparents. D'autres éléments cellulaires subissent un commencement de chromatolyse. Ces processus d'altération, transformation en bloc et chromatolyse, continuent à se produire pendant la période paralytique, le nombre des cellules lésées devient plus considérable et après la mort, le nombre des cellules saines est faible.

Les circonvolutions cérébelleuses et par conséquent les cellules de Purkinje des oiseaux, seront étudiées incessamment.

Le fait le plus important à considérer est la coïncidence de l'apparition en nombre assez grand des lésions des cellules de Purkinje avec la production des accidents paralytiques à un moment où l'on constate l'existence des troubles de l'équilibration. On sait en effet que chez le lapin inoculé par trépanation avec le virus fixe, les accidents paralytiques débutent au 7^{me} jour. Il est difficile certainement d'attribuer d'une façon absolue la production de ces troubles aux lésions des cellules de Purkinje, car nous sommes peu renseignés sur leur rôle normal. Cependant comme l'on connaît le rôle que jouent les lésions de l'écorce cérébelleuse dans la production des troubles de l'équilibration, il m'a paru utile de signaler le résultat des recherches ci-dessus. Quant à l'influence des lésions des cellules de Purkinje sur l'évolution de la paralysie rabique, peut être n'est elle pas négligeable et en constitue-t-elle un des facteurs si l'on veut bien considérer la nature parétique des accidents paralytiques de la rage d'une part et, d'autre part, l'action qu'exerce l'écorce cérébelleuse sur les phénomènes de l'équilibration par association avec les cellules motrices de la moëlle.

UN NOUVEL INFUSOIRE PARASITE DE L'INTESTIN DE L'HOMME, LE CHILODON DENTATUS (DUJARDIN 1841)

par Mr. J. GUIART (Paris).

Madame C. âgée de 58 ans, habitant Paris, rendit le six février dernier une selle dysentérique fraie de grenouille, sans trace de matières fécales, dans une certaine quantité de liquide mêlé d'un peu de

sang. Le tout me fut apporté aussitôt au laboratoire. L'examen microscopique me montra au milieu du mucus, et dans ce mucus seul, une grande abondance d'un petit infusoire très agile et très contractile que je ne pus rapporter aux espèces parasites connues.

Comme cette selle dysentérique avait été rendue dans un sceau de toilette renfermant déjà un peu d'eau, je pensai qu'il pouvait s'agir d'une espèce banale se trouvant au préalable dans cette eau et qui aurait envahi secondairement les mucosités. Il n'aurait donc été question que d'un cas intéressant de pseudo-parasitisme.

Le lendemain je demandai de nouvelles matières. Celles-ci furent rendues dans un vase préalablement nettoyé et introduites dans un flacon bien propre pour le transporter au laboratoire. Cette fois il s'agissait de matières diarrhéiques ordinaires, de coloration jaune-brunâtre.

Je fis une série de cultures dans l'eau stérilisée et les jours suivants je trouvai dans toutes ces cultures, une culture pure de mon premier infusoire. Il n'y avait donc plus à douter: l'infusoire en question provenait de l'intestin. Restait à le déterminer.

C'est un infusoire de forme ovale, long de 35 p. à 55 p, sur 25 p. à 35 p. de large. La face ventrale est aplatie, la face dorsale fortement bombée. Il présente en avant un prolongement membraneux très flexible incurvé sur le côté gauche et portant à sa face inférieure plusieurs rangées de longs cils. L'endoplasme très granuleux occupe toute la région postérieure bombée, l'ectoplasme se trouvant limité à une mince couche périphérique et constituant à lui seul toute la région lamelleuse antérieure très contractile. Les cils de la région antérieure semblent se continuer sur le côté droit par des cils plus courts jusque dans la région postérieure, où l'on observe également quelques longs cils ventraux. La face ventrale est parcourue d'un bout à l'autre par des lignes longitudinales peu marquées qui doivent servir d'insertion à des cils très courts comme l'indique le tourbillonnement des corpuscules rencontrés par l'infusoire. La face dorsale m'a semblé nue.

La bouche se trouve ventralement, à la partie antérieure de la région endoplasmique et rejetée un peu vers la gauche. Elle est contractée et peu visible à l'état normal et se continue dans l'endoplasme par une *masse pharyngienne* qui se dirige dorsalement et offre le caractère très important de se recourber bientôt ventralement pour constituer un cercle presque complet. En arrière du corps on observe un volumineux noyau de forme arrondie, auquel se trouve accolé le centrosome. Il existe deux vésicules contractiles situées l'une à gauche du noyau et l'autre à droite de la bouche.

L'examen des principaux ouvrages relatifs aux Infusoires me montra qu'il s'agissait d'un infusoire décrit en 1841 par Dujardin sous le nom de *Loxodes dentatus* et rapporté depuis au genre *Chilodon* décrit en 1833 par Ehrenberg. Il doit donc porter le nom de *Chilodon dentatus* (Dujardin 1841). C'est une espèce qui se rencontre de temps en temps dans les eaux; elle passe pour craindre la putréfaction et succomberait aux plus petites variations dans le milieu qu'elle habite. C'est ainsi que dans les eaux stagnantes on ne trouverait guère que ses cadavres, tandis qu'une espèce voisine, le *Chilodon cucullulus* s'adapte si facilement aux conditions extérieures, qu'on le trouve à profusion pour ainsi dire dans chaque flaque d'eau. L'acclimatement de notre infusoire dans le tube digestif de l'homme est donc d'autant plus intéressant.

Le nombre des infusoires parasites de l'homme se trouve donc porté ainsi à cinq: le *Balantidium coli* découvert en 1856 par Malmsten; le *Balantidium minutum*, et le *Nyctotherus faba*, décrits en 1899 par Jakoby et Schaudinn; le *Colpoda cucullus* décrit en 1899 par Schulz; enfin le *Chilodon dentatus*, qui se trouve être le premier infusoire observé en France dans l'intestin de l'homme.-

(Travail du laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Paris.)

NOTA RESPECTO DE UNA NUEVA PROPIEDAD DE LOS RAYOS X

por el Dr. JUAN DE DIOS SIMANCAS Y GARCIA (Granada)

Desde el descubrimiento de los Rayos Roentgen viene repitiéndose, como verdad no discutible, que éstos no atraviesan el cristal así como los metales, salvo el aluminio, y por consiguiente había de esmerarse el radiógrafo al hacer sus investigaciones en colocar las placas impresionables con la parte sensible en contacto directo con la región explorada y de cara al tubo productor de los rayos.

En esta creencia estaba el que hoy tiene el honor de dirigiros la palabra, hasta que un día estudiando en mi gabinete radiográfico la fuerza de penetración de algunos tubos, observé que algunos de estos que se habían hecho duros por el uso, atravesaban no sólo dos láminas de aluminio, sino las lentes de unas gafas que había interpuesto

entre ellas; las lentes casi no se dibujaban en el fluoroscopio, y en cambio daban la silueta perfectamente negra las armaduras metálicas que las sostenían: la permeabilidad del cristal por los rayos X, para mí quedó resuelta. Mas una feliz equivocación vino á demostrarme la ratificación de aquel primer dato adquirido y que referiré brevemente:

Hace poco tiempo el Dr. Corpus, distinguido oftalmólogo de Granada, me envió para su investigación un niño de diez años de edad, natural de Motril, el cual presentaba una exoftalmía del ojo derecho con dislocación hacia fuera del mismo y pérdida de sus funciones tanto sensitivas como motoras, lesiones todas consecutivas á la entrada en el cráneo de una bala por disparo de pistola que el expresado niño se hizo sobre la parte más anterior de la porción escamosa del temporal del mismo lado; aunque el proyectil no fue encontrado ni había en el cráneo del niño orificio de salida, se dudaba de su existencia en el interior al ver cómo había recobrado la salud, salvo en lo que se refiere á las lesiones del ojo, después de un brusco ataque de meningo-encefalitis que lo puso á las puertas de la muerte; interesaba, pues, averiguar la existencia ó no de la bala en el interior del cráneo y prevenir, en caso afirmativo, peligros de presente ó amenazas de porvenir.

Sometido el enfermo á la acción de los rayos X, y no contando por entonces como fuente de electricidad más que con una máquina electro-estática de cuatro discos y de setenta centímetros de diámetro, y con placas fotográficas ordinarias, teniendo en cuenta lo sólido y denso de la región explorable, estimé necesario que la exposición fuera larga, condición molesta para un adulto que es dueño de su voluntad y con más razón para un niño que había de permanecer algunos minutos en absoluta quietud. Y sucedió lo que era de suponer, que el niño se movió y en la placa radiográfica resultaron tres siluetas que, sobreponiéndose en parte, dieron una imagen borrosa; con la precipitación consiguiente, preparé una nueva placa, la introduje en su diasis é hice una nueva exposición, esta vez más corta temiendo á la inquietud del niño; y cual no sería mi sorpresa al hacer el revelado y observar que obtenía una imagen directa como puede verse en la placa que entonces me sirvió y que os presento, comprobándose en ella la existencia de la bala y demostrando que la indicada placa había sido colocada por la cara de cristal no gelatinizada mirando al foco radiógeno y su contacto con la región que exploraba. Los rayos X habían atravesado el cristal é impresionado á su través la gelatina.

Ignoro si á algún observador le habrá ocurrido cosa semejante, ni

es mi propósito reclamar la prioridad de la noticia, únicamente si aportar un dato más á los mil que hoy se descubren en el manejo á diario de factor de investigación diagnóstica tan importante y que tantas sorpresas está llamado á proporcionar.

De lo expuesto se deducen, á mi pobre juicio, las siguientes conclusiones:

1.^a Si se estimó el cristal como cuerpo no permeable á los rayos X, debióse seguramente, no á la composición del mismo, sino á las condiciones de los tubos que antes se manejaban y á las del generador eléctrico, dato que después he comprobado con el carrete de Ruhmkorff de 35 centímetros de chispa utilizando corriente alternativa de 125 voltios y transformándola mediante un interruptor electrolítico Wehnelt.

2.^a Que el cristal es permeable á los rayos X si bien con menos facilidad que el aluminio.

3.^a Que cuando convenga obtener fotografías directas, aun contando con un ligero aumento en las proporciones, lo cual no perjudica, podrán colocarse las placas con la cara no getalinizada mirando al foco radiógeno.

4.^a Que quizá pueda sacarse algún partido de la escasa, pero al fin resistencia del cristal, en radioterapia para atenuar la acción química de los rayos X en algunas afecciones de la piel, tratamiento hoy en incesante progreso.

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES SUR LA PATHOLOGIE DU PROCESSUS VERMIFORMIS

par Mr. SZOBOW (St. Pétersbourg).

1) La ligature du processus vermiformis, exécutée sur les lapins nouveaux-nés, empêche le développement de cet organe et surtout des follicules clos.

2) Il peut s'établir après, comme c'était observé dans un cas, une communication de cœcum et de processus avec l'ileum et dans ce cas là, le processus se régénère; toutes les couches de son paroi se développent jusqu'à l'état normal. Cette régénération rappelle très bien la régénération des glandes atrophiées, après la restitution de leurs conduits ligués.

3) Si l'on combine ce fait, démontrant que le processus vermifor-

mis est un organe nécessaire, au moins chez les animaux herbivores, avec des faits, trouvés par Mr. Delezenne, (1) on s'assure de cette hypothèse de l'utilité de cet organe (préparation ds l'enteroxynase).

UEBER DIE POST-MÖRTALEN VERÄNDERUNGEN DER HERZFORM

Mr. ROTHBERGER (Wien).

Meine Herren.

Die Tatsache, dass das Herz ebenso wie der Scelettmuskel totenstarr wird, ist verhältnissmässig nicht lange bekannt. Meines Wissens hat zuerst Kussmaul in den 50 er Jahren auf die Totenstarre des Herzens aufmerksam gemacht und festgestellt, dass es sich dabei zusammen ziehe; er warnte bereits vor den Irrtümern, welche bei Nichtberücksichtigung der postmortalen Veränderungen unterlaufen können. Seither hat sich aber zu wiederholten malen die Notwendigkeit ergeben, die der Vergessenheit anheim gefallene Tatsache, dass das Herz sich nach dem Tode contrahire wieder zu betonen, da aus dem bei der Obduction erhobenen Herzbefunde falsche Schlüsse gezogen worden waren bezüglich des Zustandes, in welchem das Herz seine Tätigkeit eingestellt hatte. Die in neuerer Zeit erschienen Arbeiten über die Starre des Herzens zeigen, dass man immer wieder die postmortalen Veränderungen vergessen hatte und immer wieder musste darauf hingewiesen werden, dass man nicht berechtigt sei, aus dem bei der Obduction erhobenen Herzbefunde denjenigen zu reconstruieren, der zur Zeit des Todes bestand.

Meine Untersuchungen, welche ich anderer Stelle in extenso publiciren werde, sollten vor allem in einer, bei der uns interessirenden Frage bisher noch nicht berücksichtigten Richtung Aufklärung verschaffen: sie sollten nämlich zeigen *innerhalb welcher Grenzen die Intensität der Contraction des Herzens durch die Todenstarre schwankt.*

Ich habe die Versuche ausschliesslich an Hunden angestellt, welche nach verschiedenen Eingriffen gestorben waren. Der Einfluss der Todesart auf die postmortalen Veränderungen fiel ja auch in den Bereich der zu studirenden Frage. Die sofort nach dem Tode des Thie-

(1) La trouvaille de l'enteroxynase dans les organes lymphoglandulaires.

res herausgenommenen Herzen werden in vollkommen gleicher Weise zum Versuche vorbereitet. Nach Einbindung je einer Camèle in den linken Vorhof und in die v. cava sup. und Unterbindung aller übrigen Abflusswege werden die Herzkammern mit physiologischer Kochsalzlösung mässig gefüllt und dann je mit einem Wassermanometer verbunden, welche an einer sehr langsam rotirenden Trommel angebracht waren.

Auf dieser erfolgte die Verzeichnung der Schwankungen des Wasserniveaus vermittelt eines aufgesetzten Schwimmers. Die Herzen befanden sich in einem Gefäss mit physiologischer Kochsalzlösung. Aus der an der Trommel verzeichneten Curve berechnete ich die während der Starrcontraction des Herzens ausgetriebene Flüssigkeitsmenge, um so einen Vergleich mit dem normalen Schlagvolum des Herzens zu gewinnen.

Von den Ergebnissen meiner Versuche möchte ich vor allem eins hervorheben nämlich die Tatsache, dass das *Herz des Warmblüters*—ausser nach Einspritzung weniger Gifte, z. B. Ammoniak—*stets in Diastole stehen bleibt*. Es ist zwar diese Tatsache schon früher betont worden, aber ich habe mich davon überzeugt, dass bei vielen noch die Meinung vorherrscht, dass das Herz nach der Abnahme der peripheren Widerstände, wie sie z. B. bei der Verblutung oder bei der Lähmung der peripheren Gefässe zustande kommt, seine Tätigkeit im Zustande der Contraction einstellen könne. Man erblickte in dem bei der Obduction vorgefundenen Contractionszustande, geradezu einen Beweis dafür, dass das Herz am Tode des Individuums nicht primär beteiligt gewesen sei, ohne zu bedenken, dass eben dieser Contractionszustand ein Effect der postmortalen Veränderungen sein könnte.

Das Herz kann aber in dem Augenblicke, in welchen es stille steht, verschieden gross sein. Wir sind gewohnt beim Tode durch Erstickung oder durch Chloroforminhalation ein sehr grosses, prall gefülltes Herz zu finden, während wir nach der Verblutung ein kleines, schlecht gefülltes Herz in der Leiche vorfinden. Trotz dieser sehr in die Augen springenden Unterschiede war nun aber daran festgehalten worden, dass der Herztillstand immer in Diastole erfolgt. Der Grad der Füllung des diastolischen Herzens hängt ab von der vorhandenen Blutmenge und von der Elasticität der verschiedenen Anteile des Circulations, systems.

Ich gehe nun zur Besprechung der postmortalen Veränderungen des Herzens über und will die Vorgänge in derselben Reihenfolge vornehmen, in welcher sie an der Leiche vor sich gehen.

Wenn man das mit Kochsalzlösung gefüllte Herz mit den Manometern verbindet, so beobachtet man, dass es sich sofort bis zu einem gewissen Grade zusammen zieht und auf diese Weise einen grossen Teil seines Inhalts in die Manometer entleert. Diese tonische Contraction ist eine Folge des durch die Füllung der Ventrikel erzeugten Druckes; sie muss auch in der Lücke immer dann vorhanden sein, wenn nach dem Tode im Gefässsystem positiver Druck herrscht. Dass dies tatsächlich meist der Fall ist, haben Versuche von Runner, Raylin und Starling, in neuester Zeit von Mac William gezeigt. Diese tonische Contraction, welche eine teilweise Entleerung des Herzens zur Folge hat, zeigt eine je nach der Todesart wechselnde Intensität. Ich werde auf diese Unterschiede noch zu sprechen kommen.

Verschieden lange Zeit nach dieser, sofort postmortalen auftretenden Contraction, erfolgt dann die Contraction, des Herzens durch die Totenstarre.

Sie führt zu einer weitem Verengerung der Herzhöhlen, zu einer weitem Entleerung des Herzens. Die Intensität der Totenstarre schwankt ebenfalls in weiten Grenzen je nach Todesart.

Aber die Berechnung der durch die Starrcontraction ausgetriebene Flüssigkeitsmenge zeigte, dass die Intensität der Totenstarre im Allgemeinen viel zu gering ist, um die manchmal beobachtete ausgiebige Verkleinerung des Herzens nach dem Tode erklären zu können. Wenn wir finden dass z. B. beim Tode durch Erstickung das Herz in ausserordentlich geblähtem Zustande stehen bleibt und dass es, wenigstens in seinem linken Anteil, schon nach wenigen Stunden stark zusammen gezogen ist, so müssen wir annehmen, dass die ausgetriebene Flüssigkeitsmenge ebenso gross, wenn nicht grösser ist als diejenige, welche durch eine normale Septole des lebenden Herzens ausgeworfen wird. Wenn man nun findet, dass die durch die Totenstarre entleerte Flüssigkeitsmenge weit hinter dem normalen Schlagvolumen eines gleich grossen Herzens zurück bleibt, so muss man daraus schliessen, dass ausser der Totenstarre noch ein anderer Prozess vor sich gehen muss, welcher zu einer Entleerung der Herzhöhlen führt. In diesem andern Vorgang haben wir bereits früher die tonische Contraction des Herzens kennen gelernt, welche sogleich nach dem Tode eintritt; sie beruht nicht auf einer Aenderung der Consistenz des Muskelfleisches, sondern auf dem auch in Leichenherzen noch erhaltenen Rest vitaler Erregbarkeit.

Als das zweite Ergebniss meiner Untersuchungen bezeichne ich daher die Tatsache, dass die *postmortale Verkleinerung des Herzens nur*

zum Teil durch die Totenstarre, zum andern Teil durch die gleich nach dem Tode auftretende tonische Contraction erzeugt wird.

Beide Vorgänge haben einen verschieden grossen Anteil an der nach verschiedenen Todesarten beobachteten Contraction des Herzens.

Beim Tode durch *Verblutung* wird das Herz in dem Masse kleiner, als die Blutmenge abnimmt, weil bei der Diastole immer weniger Blut ins rechte Herz aufgenommen wird.

Wenn der Druck in der art. carotis schon auf Null gesunken ist, schlägt das Herz noch fort, schliesslich bleibt es stehen, es ist schlaff und in allen Dimensionen beträchtlich verkleinert, die Herzhöhlen enthalten nur sehr wenig Blut, der intracardiale Druck ist sehr niedrig, dementsprechend die tonische Contraction nur sehr schwach ausgesprochen. Dagegen zeigt die Totenstarre eine hohe Intensität: sie führt zu weiterer erheblicher Contraction des schon im Augenblick des Todes verkleinerten Herzens und so erklärt sich der nach dem Tode durch Verblutung meist erhobene Befund eines sehr stark contrahierten, leeren, oder fast leeren Herzens.

Aehnlich wie nach dem Tode durch Verblutung verhält es sich in jenen Fällen, in welchen das Blut nicht nach aussen entleert, sondern in die stark erweiterten Blutgefässe der Baueingeweide aufgenommen wird, d. h. bei der Vasomotorenlähmung, einerlei ob dieselbe centralen oder peripheren Ursprungs ist, durch Vergiftung oder durch Trennung der vom Centrum zur Peripherie führenden nervösen Leitungsbahnen herbeigeführt wird.

Auch hier geht ein grosser Teil des in dem erweiterten Gefässinnern stagnierenden Blutmenge für die Circulation verloren und die Folgen für das Herz sind dieselben, wie bei der Verblutung.

Wir finden auch im toten Tiere ein kleines schlaffes Herz, welches durch die mit grosser Intensität auftretende Totenstarre stark contrahiert wird. Das gilt aber nur für die acut erzeugte, reine Vasomotorenlähmung z. B. durch Durchschneidung der *Medulla oblongata*. Beim Tode durch Peritonitis oder Diphtherie Zorice bildet zwar, wie Romberg und Pässler nachgewiesen haben, auch die Vasomotorenlähmung die eigentliche Todesursache, aber die Formveränderungen des Herzens sind noch weniger ausgesprochen als nach reiner Vasomotorenlähmung und es bleibt noch zu entscheiden, in wieweit gewisse anatomisch noch nicht nachweisbare Veränderungen des Myokards auf die Intensität der postmortalen Vorgänge von Einfluss sind. Beim Tode durch Erstickung liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt. Der Stillstand des Herzens erfolgt in starker Dilatation, das Herz ist in beiden Hälften strotzend mit dunklem Blute gefüllt und stark ge-

bläht, der rechte Ventrikel, dessen dünnere Wand der Blähung geringern Widerstand entgegensetzt, enthält gewöhnlich um $\frac{1}{3}$ mehr Blut als der linke Ventrikel.

In beiden Kammern herrscht derselbe hohe intracardiale Druck und dieser führt, besonders an dem massigen linken Ventrikel zu einer ausgiebigen tonischen Contraction, auf welche dann die weitere Verkleinerung durch die ebenfalls sehr intensive Totenstarre folgt. Tatsächlich findet man, wie bereits *Foster* in seinem Lehrbuch der Physiologie betont hat, bei der Obduction Erstickter ein ziemlich stark zusammen gezogenes linkes Herz bei mehr oder weniger stark gefülltem rechten Herzen und dieser Befund galt lange Zeit als charakteristisch für den Erstickungstod, wobei man annahm, dass das Herz in diesem Zustande seine Tätigkeit einstelle. Schon *Foster* hat aber darauf hingewiesen, dass die Contraction des linken Ventrikels auf die Totenstarre zurückzuführen sei.

Bei der *Chloroforminhalation* kann der Tod auf zweifache Art erfolgen: entweder es erfolgt, wie es meistens der Fall ist, primäre Lähmung der Respiration oder aber es kann bei plötzlicher Zufuhr grosser Chloroformmengen auch primärer Herztod eintreten, was aber im Grossen und Ganzen doch als Ausnahme zu bezeichnen ist. In beiden Fällen befindet sich das Herz im Augenblicke des Todes in stark geblähtem Zustande, man kann zu dieser Zeit aus dem Herzbefunde noch nicht entscheiden, ob primäre Lähmung der Athmung oder des Herzes stattgefunden habe. In ihrem postmortalen Verhalten zeigen diese beiden Fälle aber doch gewisse Unterschiede: Während sich das Herz nach der primären Respirationslähmung ebenso verhält wie nach der acuten Erstickung, so dass es ebenso wie nach dieser in einen mehr oder weniger hohen Grad von Contraction übergeführt wird, tritt nach der primären Lähmung äusserst schwache tonische und eine ebenso schwache Starrecontraction ein, so dass der Dilatationsbefund des Herzes, wie er im Augenblicke des Todes bestand, fast unverändert beibehalten wird. Diese Fälle sind aber, wie gesagt, viel seltener, als die primäre Lähmung der Respiration. Weitere Untersuchungen werden noch zu entscheiden haben, ob diese eben angeführten Unterschiede constant genug sind, um vielleicht förmlich verwerthet werden zu können.

Nach dem Tode durch Diphtherietoxie, welcher in Form eines acuten, in wenigen Stunden verlaufenden Vasomotorenlähmung erfolgt zeigt sich vor allem eine ausserordentliche Verzögerung des Eintritts der Totenstarre, deren Intencität grossen Schwankungen unterliegt. In vielen Fällen fehlt sie vollständig, in andern ist sie wieder

stark ausgesprochen. Ob diese Unterschiede in Zustandsänderungen des Myokards ihren Grund haben, konnte ich nicht entscheiden:

Zum Schlusse möchte ich meine Ergebnisse in folgende Sätze zusammen fassen:

1. Der Stillstand des Herzens erfolgt immer in Diastole.
2. Die Tatsache, dass das Herz sich nach dem Tode contrahire, ist über jeden Zweifel erhaben; dieser postmortale Vorgang kann ein im Augenblick des Todes dilatirtes Herz in vollständig contrahirten Zustand überführen.
3. Es ist daher unstatthaft, aus dem bei der Obduction erhobenen Herzbefunden denjenigen zu reconstruiren, der im Augenblicke des Todes bestand.
4. Die nach dem Tode auftretende Contraction ist nur zum Teil der Totenstarre zuzuschreiben; zum andern Teil wird sie bewirkt durch eine tonische Contraction des Herzens, welche gleich nach dem Tode durch den im Gefässsystem herrschenden positiven Druck hervorgerufen wird.
5. Nach dem Tode durch Verblutung findet man ein kleines, schlaffes Herz, welches durch die mit grosser Intencität auftretende Totenstarre vollends zur Contraction gebracht wird.
6. Nach der Erstickung wird das stark dilatirte Herz theils durch eine starke tonische Contraction, theils durch ausgiebige Totenstarre, wenigstens in seinem linken Anteil zur Contraction gebracht.
7. Nach dem Tode durch Chloroform verhalten sich die Herzen verschieden, je nachdem primäre Lähmung der Respiration oder des Herzens eingetreten war. Im erstern Falle treten die nach der Erstickung beobachteten Veränderungen ein, im letztern Fall bleibt der Zustand des Herzens fast unverändert erhalten.
8. Nach Diphtherietoxien wird der Eintritt der Totenstarre stark verzögert.

Bezüglich der nach andern Todesarten erhobenen Befunde, sowie aller Einzelheiten verweise ich auf die ausführliche Publikation meiner Versuche.

Extrait: Les changements de la forme du cœur après la mort.

La Contraction *post-mortelle* du cœur est due partiellement à la rigidité cadavérique, d'autre part à une contraction tonique, qui est produite par la pression intervasculaire aussitôt après la mort.

Un cœur qui s'arrête gonflé et rempli de sang peut ainsi être trouvé tout contracté, si on fait l'autopsie quelques heures après la mort. Il n'est donc pas permis de juger l'état du cœur au moment de la mort après l'examen p. m. sans prendre en considération les changements *post-mortels*.

ETUDES SUR LA STRUCTURE NORMALE ET PATHOLOGIQUE DE LA MUQUEUSE DE L'ESTOMAC

par Mr. KOKUBO (St. Pétersbourg).

1) Dans la muqueuse normale de l'estomac de l'homme il y a des stries (Froichen) causées par le développement moindre des glandes dans ces endroits-là.

2) Dans les cas des gastrites chroniques l'épithélium de ces glandes plus petites et plus courtes des stries, change son caractère, en se rapprochant de celui des glandes intestinales (la cuticule, les cellules muqueuses caliciformes, les cellules de Paneth).

3) Dans la muqueuse de l'estomac proprement dite il y a un filet musculaire, formé par les fibres lisses, qui se détachent de la *muscularis mucosæ* et se ramifient entre les glandes.

4) Les cellules principales des glandes de fundus et celles des glandes pyloriques sont différentes, comme le démontre la réaction avec bleu de méthylène polychrome.

5) Les cellules glandulaires de la région pylorique se diffèrent aussi de celles-ci, des glandes Brunner, comme le démontre bien leur développement.

LA PATHOLOGIE DE LA VACCINE

par M. GUSTAVO PITTALUGA (Rome).

(Suite et fin de la communication de ce même titre: voir pag. 103).

Hückel, dans son Mémoire publié en 1898, avait déjà décrit et reproduit un certain nombre de figures et d'aspects différents sous lesquels se présentent les inclusions cellulaires des épithéliums cornéaux vaccaniques. Une observation ultérieure, augmente encore l'extrême variété des formes des *Cytoryctes*.

En général, les *Cytoryctes* se présentent comme des corpuscules coloriés avec moins d'intensité que les noyaux des cellules épithéliales, entourés d'un alon clair (sections de cornée, fixées au sublimé, colorées à l'Haemalun, au carmin borac.).

Ils contiennent des granulations, sur lesquelles il faut revenir pour les étudier plus exactement: quant aux leucocytes, on peut les distinguer très nettement, en général, puisqu'ils se colorent bien plus intensément ainsi que les noyaux des cellules épithéliales.

Les résultats qu'on obtient par la coloration à l'hématoxyline ferrique de Heidenhein sont bien plus intéressants.

Dans les cellules épithéliales convenablement décoloriées, par cette méthode, lorsqu'on arrive au point, les *Cytoryctes* apparaissent d'une façon admirable.

Il y a alors des petites formes rondes, constituées comme des masses compactes, coloriées en noir: ces formes, on les rencontre surtout à la partie périphérique de la portion d'épithélium infecté, mais elles ne manquent pas non plus dans ses parties centrales: on peut en observer plusieurs dans une même cellule (jusqu'à 7). Mais dans les parties centrales du morceau infecté on rencontre en général des formes plus grandes, dans lesquelles les bords sont plus intensément coloriés que le centre: plusieurs ont des contours dentelés, et qui semblent s'approcher de la formation de granulations périphériques qu'on trouve déjà constituées et isolées l'une de l'autre, quoique, quelquefois, elles restent très rapprochées, en couronne rayonnante, plus ou moins régulièrement disposée. On peut voir aussi ces granulations éloignées de la masse centrale du corpuscule d'inclusion (*Cytoryctes*), ça et là dans le protoplasme de la cellule hôte.

Et l'on s'aperçoit quelque fois de l'existence de filaments, qui forment comme un réseau très fin, et qui relient les granulations, situées presque toujours aux points de rencontre de ces filaments du réseau.

Ces dispositions ne sont jamais très régulières; bien au contraire, on est en présence d'une irrégularité évidente: on pourrait très peu aisément comparer la structure de ces formes intracellulaires à une structure organisée quelconque.

On ne pourrait pas non plus penser à un réseau cromidial, comme on l'a décrit dans les bactéries et dans quelques formes de protozoaire, puisque l'observation prolongée, et surtout la comparaison des sections traitées par différentes méthodes (méthode de Heidenhein, méthodes de Biondi surtout), prouve que les granulations, autant les plus fines que celles de dimensions plus considérables qu'on peut mettre en relief quelque fois dans les *Cytoryctes*, ne sont pas contenues dans la

profondeur, mais au contraire superficiellement distribuées à la couche limitante, et au plan de continuité entre le protoplasma normal de la cellule, qui les entoure, et le contenu du corpuscule, c'est à dire de ce *Cytoryctes*, que nous croyons devoir interpréter partant, comme un produit d'altérations du cytoplasme.

D'autre part, les mouvements amiboïdiens des prétendus *Cytoryctes* n'ont pas été prouvés non plus d'une façon définitive. Lorsqu'on observe des mouvements amiboïdiens dans le contenu cellulaire, par exemple, d'une lymphé vaccinique, on est toujours dans le doute qu'on ait affaire avec des lymphocytes. Quant aux mouvements amiboïdiens dans le contenu cellulaire de l'épithélium cornéal, c'est presque impossible d'en observer. Guarnieri même n'insiste pas sur cette observation de fait. Mais en tous cas, il est très important d'arriver à la conclusion, que les mouvements amiboïdiens des corpuscules vaccaniques (*Cytoryctes*) ne sont pas du tout démontrés.

Un des points les plus intéressants à fixer dans l'étude de ces formes d'inclusions est celui qui touche à la ressemblance de quelqu'une de ces dispositions intracellulaires avec les stades de reproduction et le cycle évolutif d'un être vivant.

Mais, malheureusement, nos données à ce propos ne sont pas plus positives que les autres, qui touchent aux mouvements amiboïdiens et à la morphologie du prétendu parasite.

Le japonais Ishégami (1) a décrit des formes d'enkystement du parasite, formes de dimensions relativement considérables, 12-20 cc. de largeur et jusqu'à 35 cc. de long. (dans les pustules vaccaniques). Il a même reconstruit presque toutes les phases du cycle évolutif du protozoaire, qui passerait par une période de reproduction directe, par scission, et après constituerait les kystes reproductifs, aboutissant à la formation de sporozoïtes, au nombre de 20,40, mais qui peut arriver jusqu'à 260 (?).

Ces observations, je veux dire les quelques faits d'observations réelles qui auraient servi de base à cette reconstruction, en grande partie certainement théorique, n'ont pas été confirmées dans le Laboratoire d'Anatomie comparée de Rome, dirigé par M. le prof. Grassi.

Je me bornerai ici à ces arguments de caractère morphologique. mais l'étude de Mlle. Foa a versé sur bien d'autres points très importants, filtration du virus vaccinique, cultures, modifications de l'aspect des *Citorgctes* dans les ambients qui conservent l'activité du vaccin, desséchement, eau distillée, solutions de Na Cl., etc

(1) Ueber die Kultur des Vaccine-, resp. Variolaeerregers (*Centralbl. Für Bakter., etc., XXXI, Originale*).

Toutes ces recherches expérimentales ont donné les mêmes résultats: c'est à dire, que la correspondance entre les *Cytorgctes* et l'activité du virus vaccinique est fort douteuse, que ces corpuscules n'ont pas de caractères d'êtres vivants, et que fort probablement on peut les considérer seulement comme des dispositions intraprotoplasmiques déterminées par le véritable agent infectieux, pas encore démontrable avec nos moyens de recherches microscopiques et expérimentales.

Discussion.

Mr. PALTAUF (Vienne): Remarque qu'un travail de laboratoire du Professeur Metshnikoff a démontré que la plus grande partie des formes du Cytoryctes de Guarnieri sont des corpuscules blancs dégénérés, ce qui est d'accord avec l'opinion négative de Mr. Pittaluga, mais il demande quelle espèce de microorganisme serait la cause de la formation de corpuscules de Guarnieri.

SEANCE DU 28 AVRIL

Présidence d'honneur: Mr. le Prof. MONTI (Pavia).

COMMUNICATIONS

SOBRE UN CASO DE «TENIA NEGRA»

por el Dr. ANTONIO MENDOZA (MADRID).

Ya al Dr. Davaine fué presentada por el profesor Laboulbene una tenia que semejaba por sus caracteres anatómicos á la *mediocanelata* ó inermis y que procedía de un individuo angloamericano del Estado del Sur; medía seis metros cincuenta centímetros y su color era pardo-café en toda su extensión; la cabeza medía dos milímetros de largo sin rostro ni ganchos y más obscura que el resto del cuerpo, con cuatro ventosas, las cuales eran de un tinte más blanco, destacándose fuertemente, por su color, del resto de la cabeza; los poros de los proglotidis muy salientes, al margen de éstos diferenciándose también por su tono más claro; las arborescencias ó digitaciones de los ovarios eran idénticos en su distribución y número á los de la tenia inermis; los huevos algo elípticos, cinco centésimas de largo por cuatro de ancho.

La mujer de dicho enfermo indicó el haber visto otras tenias de este color expulsadas por individuos de raza negra é indígenas (Estados del Sur).

Davaine afirma en un tratado ser propia ó muy común á la raza negra esta variedad de tenia.

Libermann también indica haber observado en Texas, en Mexicanos, en Mestizas de Mexicanos é Indiano, tenias coloreadas de un tono gris pizarroso fuerte, y sostiene que dicha variedad era especial á la región.

También Perroncito indica haberle sido enviado un fragmento de tenia de color pardo oscuro, expulsado por un individuo que había habitado largo tiempo en América y había retornado á Italia en aquella época.

Los fragmentos que hoy tengo el honor de mostrar á la sección y cuyo color negro pardo ven Uds. tiene un origen análogo, han sido expulsados por un oficial del ejército español y que durante varias de

las fases de la guerra cubana permanecía en la República de Tejas por servicios inherentes á la guerra; allí expulsó largos fragmentos que llamaron su atención por la coloración que tenían y después de su vuelta á España siguió expulsándolos, y entonces fuí consultado por su padre y hermanos en determinación de la clase de parásitos de que se trataba, conocidos ya de antiguo por mí los datos anteriores, observados por Davaine, Libermann, Laboulbene y Perroncito, no dudé se trataba de la variedad *Tenia negra* observada por ellos; los caracteres son los mismos; ya veis el color pardo café semejante al tono del mulato, del mestizo tan especial y que no es debido á su color adicional á una tinción por sulfuros ni otros elementos químicos, como ya tendré ocasión de demostrar ahora; el poro genital ya veis como es de un tono pálido blancuzco que se diferencia del tono general del progloti; las divisiones del ovario son en número y disposición semejantes á la *tenia mediocanelate* y los óvulos son de las dimensiones y forma indicadas en las *tenias* observadas por Davaine.

Para cercionarnos de que se trataba de verdadera pigmentación y no de una coloración artificial medicamentosa, hemos verificado cortes histológicos transversales y paralelos á la superficie mayor del progloti á fin de comprender en algunas secciones los órganos genitales; dichos cortes, unos los hemos preparado por el picrocarmina, y en los cuales se determinan de un modo evidente la naturaleza pigmentaria de la coloración; el pigmento, en gruesos y finos corpúsculos, se halla distribuído por bajo la capa muscular del progloti en su interior disseminados, aglomerándose bastante en la zona submuscular y alrededor de los órganos machos.

Las reacciones microquímicas verificadas sobre los cortes sin colorear, no nos han permitido decidirnós sobre la naturaleza del pigmentum de dicha materia.

No pudimos obtener del enfermo, aunque así lo indicamos á la familia, el resto de la *tenia* y, sobre todo, la extremidad cefálica.

Es cuanto del caso puedo comunicaros; pero sí estimo habrá llamado vuestra atención, pues son casos raros, y esta comunicación contribuye á confirmar el concepto formado por los observadores ya citados, de que se trata de una variedad especial *Tænia nigra*, y que también es especial á una región determinada (República de Texas, Estados del Sur de América), y quizá más aún á razas determinadas.

CONTRIBUTION A L'HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE DU REIN

par Mr. MONTI (Pavia)

RÉSUMÉ.

Monti a étudié 400 reins humains différemment altérés, et beaucoup de reins d'animaux expérimentalement infectés ou empoisonnés, dans le but d'analyser les questions toujours controversées de l'origine de l'albuminurie et de la production des cylindres urinaires.

D'après ses recherches, Monti a pu se convaincre que la bordure en brosse est une partie intégrante de l'épithélium des canalicules contournés, qui se développe bien seulement après la naissance; qui ne présente pas des changements sensibles dans les différents états fonctionnels; qui persiste aussi chez les animaux hibernants. C'est-à-dire, que la bordure en brosse est une partie constituante de la cellule et non transitoire d'un phénomène de sécrétion, comme l'ont prétendu certains auteurs. On a dit que la bordure en brosse disparaît dans les maladies du rein, mais cette affirmation n'est pas plus exacte. On peut en effet observer la bordure en brosse, assez bien conservée, même dans des reins profondément altérés, où les capsules glomérulaires sont remplies d'albumine, et les tubes urinifères présentent un épithélium considérablement dégénéré. Dans des cellules épithéliales nécrotisées détachées, tombées dans la lumière du tube on peut encore démontrer la bordure en brosse quelquefois parfaitement conservée. D'après ces observations il faut rejeter l'opinion ci-devant accueillie par beaucoup d'auteurs, c'est-à-dire, que la bordure en brosse soit d'une façon quelconque le point d'origine des cylindres, ou qu'elle prenne quelque part dans la production de l'albuminurie. En effet Monti a étudié à la table anatomique plusieurs cas de tuberculose miliaire, d'empoisonnements etc, où l'on pouvait observer des altérations très avancées de l'épithélium, qui n'avaient jamais donné lieu pendant la vie ni à la production d'albuminurie, ni à la formation de cylindres. Par contre Monti a recueilli un grand nombre de cas, où l'on pouvait démontrer beaucoup de cylindres et albumine abondante avec des lésions limitées aux glomérules. Quelquefois il est même réussi à voir dans la capsule de Bowman une substance qui donnait les mêmes réactions de la hyaline qui constitue les cylindres.

D'après ces recherches il faut donc arriver à la conclusion que les cylindres aussi bien que l'albumine sont produits par une altération des vaisseaux sanguins du glomérule de Malpighi.

Discussion.

El Dr. DEL RIO Y LARA (Madrid): Considero que el elemento epitelial de los hechos iniciales, las células encepilladas de Heindenbacis, no son elementos pasivos en la formación de la albúmina, este cuerpo pudiera ser de formación mixta, con materiales aportados por una parte por el *plasma sanguinis* y por otra por productos de origen celular. En las preparaciones que he tenido el honor de observar, tanto en los cortes longitudinales como en los trasversales, percibo células completamente alteradas algunas, hasta con carencia de núcleo, lo que evidencia en mi opinión la no pasividad del mencionado epitelio. Considero el trabajo del Dr. Monti de gran trascendencia, no sólo patológica, sino fisiológica, pues evidencia que el riñón no es ni sólo glándula ni simple filtro.

El Dr. LOPEZ GARCIA (Valladolid): Cree que Mt. Monti admite con mucha restricción la formación de los cilindros del riñón; pues su tema de que el epitelio renal no interviene en ello lo cree muy absoluto. Pregunta á Mr. Monti cómo se explica la formación de los cilindros epiteliales, epitélico-granulosos y granulosos, pues aun admitiendo cierta ganga de substancia hialina en ellos, es indudable que el epitelio del riñón, ya desprendido por la hiperemia é inflamación ó ya degenerado, como es lo más común, venga á añadirse y constituya la mayor parte del cilindro. Por lo tanto, cree que en estos cilindros su origen es mixto.

Mr. MONTI (Pavia): Repond à M. del Rio qu' il faut bien tenir compte des cas où l'altération avancée des épithéliums n'est pas accompagnée d'albuminurie, p. ex. de certains cas de tuberculose miliaire, certains empoisonnements. Des observations semblables nous donnent la preuve que la lésion épithéliale n'est pas suffisante pour donner l'albuminurie. Certainement les éléments épithéliaux ne sont pas passifs dans la fonction rénale, mais cela n'a rien à faire avec les phénomènes pathologiques en question.

A M. López García, Monti repond qu' il a parté seulement de l'origine des cylindres hyalins: il est parfaitement d'accord avec M. López García pour ce qui concerne les cylindres épithéliaux et les granuleux, dont les granulations sont certainement dérivées de la destruction des cellules.

DI UN NUOVO INSETTO

la cui larva vive sui cadaveri umani ed ha rapporti con le malattie infettive, la tubercolosi in ispecie.

par Mr. NINO SMIRAGLIA-SCOGNAMIGLIO (Napoli).

Mi sono occupato lungamente di un dittero, che a prima vista si confonde con la *Calliphora erythrocephala*, la comunissima *mouche bleue de la viande*, ma che ad un esame più dettagliato risulta differirne pei seguenti caratteri:

1.° La cicatrice pleurale subomerale è gialla, mentre nella comune *Calliphora erythrocephala* è nera.

2.° L'antenna ha il terzo articolo più che 4 volte più grande del secondo, mentre nella *Calliphora erythrocephala* questa proporzione è di 3 : 1.

3.° L'arista del 3.° articolo è più lunga d'un pelo della base, mentre nella *Calliphora* è l'inverso. Questo carattere la ravvicina al genere *Cynomia*, a cui si avvicina pure per altri fatti.

4.° La quarta nervatura delle ali, del pari che la terza e la 2.^a, nude dalla base, mentre che nella *Calliphora erythrocephala* son rivestite di qualche setola.

5.° La *Calliphora erythrocephala* va a deporre le sue uova solamente sulle carni fresche, mentre quella in parola frequenta i teatri anatomici, depone le uova sulle carni in putrefazione, depone le uova sui cadaveri in putrefazione avanzata e le sue larve costituiscono i vermi dei cadaveri.

In tutti gli altri caratteri il dittero in parola si confonde perfettamente con la *Calliphora erythrocephala*, di cui sto discutendo ancora coi più distinti ditterologi se abbia a considerarsi come una semplice varietà, o come una specie affine.

Io sono dell'opinione, che esso costituisca una specie distinta ed in tal caso la chiamero *Calliphora Monticelli* in omaggio al prof. Francesco Saverio Monticelli, direttore dell'Istituto Zoologico di Napoli, ove ho compinto questi studii entomologici.

Ma lasciando impregiudicata la quistione della novità, o meno della specie del dittero, io dirò, che nella biologia di esso può esservi d'interessante dal punto di vista della Medicina e dell'Igiene.

La *Calliphora Monticelli* fu da me studiata la prima volta nei teatri anatomici dell'ospedale *Incurabili* in Napoli. Dipoi la ho riscontra-

ta succesivamente in tutti i teatri anatomici, i cimiteri, i macelli, le beccherie. Essa si vede ordinariamente dal Marzo al Novembre, ma le sue larve si sviluppano lentamente in Aprile e più rapidamente da Maggio a Settembre.

Le uova si aprono a seconda della temperatura ambiente da poche ore, fino a 48 ore dopo, che sono state deposte sulle carni. La larva si sviluppa in un periodo minimo di 22 giorni, fino a che non si racchiude nella pupa, da cui più tardi vien fuori il giovane insetto.

Ho allevate le dette larve impiantando un dittero femmina con uno spillo sulle carni in putrefazione e proteggendo con adatta compagna di velo il materiale dalla deposizione di uova da parte di altri insetti. Allorchè l'insetto non ha deposto uova, la carne si è disseccata, mummificata, ma non ha mai prodotto vermi.

Ho adoperato come terreno di cultura, diciamo così, i muscoli, il fegato, i polmoni, il cuore, la sostanza nervosa.

Il terreno in cui si svolgono più agevolmente è rappresentato dai polmoni, specie quando sia un po' diminuita la loro consistenza e vi siano prodotti catarrali ed incipiente disfacimento.

Nei cadaveri umani i detti vermi si sviluppano a preferenza nei polmoni dei tisici, in qualunque stadio della malattia essi soccombano.

Questo fatto ha richiamato la mia attenzione ad osservare, se per caso i bacilli di Koch e le loro spore non abbiano a passare a mezzo dei detti vermi a portare altrove la malattia.

Ho osservato il contenuto intestinale di queste larve al 3° al 7° al 15° e al 20° giorno dello sviluppo della larva, alla inclusione in pupa, alla dischiusa del dittero e vi ho sempre ritrovato i bacilli e le spore.

Il metodo, di cui mi sono servito è semplicissimo; ho preso la larva o l'insetto ancor vivo ed ho, col dorso di un bisturino, esercitato una pressione sull'abdome dell'animale. Allora una piccola goccia di sostanza liquida è venuta fuori dalla cavità anale. Questa sostanza ho deposta su d'un vetrino, diluita con altrettanta quantità di soluzione fisiologica, dissecata e fissata. Poi la ho trattata per qualche minuto con una soluzione di acido nitrico al 0,33 % ed infine colorata col metodo di Ziehl o con qualunque altro metodo.

Agendo in tal modo, i bacilli si riconoscono facilmente essendo distrutti i grassi e le sostanze basiche trovantesi nelle deiezioni dell'insetto.

Vedete dunque, o Signori, come dalla cavità toracica d'un cadavere di tisico e dalla bocca stessa del cadavere vengono fuori una miriade di propagatori della tubercolosi ed il contagio si diffonde con le ali delle *Calliphoræ*.

Poichè i giovani insetti, appena usciti alla luce si danno a ronzare sulle carni crude e cotte e su tutti i commestibili in genere e facilmente vi depongono i germi della terribile malattia. Essi inoltre ronzano su tutto ciò che ci circonda, sulle mani, sulle nostre labbra stesse quando dormiamo!

Additato il nemico, o Signori, dimostrata la via, che esso batte per assalirci, è facile intendere ciò, che occorre fare per salvarci da esso. Ciò dovrà consistere.

1.º In garentire con apposita velatura i cadaveri dalla invasione degl' insetti.

2.º Nel garentire parimenti i commestibili e particolarmente le carni dalla invasione dei medesimi ditteri. Esse debbono essere involte e tenute in apposite custodie, dal momento in cui vengono macellate, fino a quello in cui sono mangiate.

A ciò provvederemo le leggi sanitarie dell' avvenire.

Ed ora una breve considerazione:

Roberto Koch lo scopritore del bacillo tubercolare ha sostenuto nel recente Congresso di Londra, che la tubercolosi bovina ha poco o niente da vedere con la tubercolosi umana.

Contro questa opinione si levarono numerosi scienziati ed abili medici, che dimostrarono casi non dubbii di trasmissione della tubercolosi, soprattutto di quella intestinale, per mezzo delle carni e degli alimenti.

Ora dopo le mie ricerche potrebbe darsi, che tanto Koch, che i suoi avversarii fossero egualmente nel vero. La tubercolosi trasmessa per mezzo degli alimenti e specialmente della carne, potrebbe essere non già una tubercolosi bovina trasmessa all' uomo, ma la tubercolosi umana stessa indirettamente trasmessa ed in tal caso le carni non rappresenterebbero le fonti della infezione, ma il mezzo, per dir più esattamente il veicolo di trasmissione e la infezione sulle carni stesse sarebbe portata dalle Callifore o da altri mezzi analoghi.

Je demande la permission à Monsieur le Président et à l'assemblée de résumer brièvement en français ce que j'ai dit en italien.

J'ai décrit une *Calliphora* parente de la mouche bleue de la viande, qui dépose sur les cadavres humains ses œufs, dont sort la larve qui vit 22 jours, constituant ce qu'on appelle *vers des cadavres*, et depuis donne naissance à la *pupa*, dont se développe l'insecte. La *larve*, la *pupa*, l'*insecte* hospitent dans leurs cavités intestinales le bacille de Koch et les spores, qu'ils déposent facilement sur les viandes et autres comestibles.

Robert Koch, qui a déconvert du bacile tuberculaire, a soutenu dans un récent Congrès à Londres que la tuberculose bovine n'a rien à voir avec la tuberculose humaine.

Contre lui s'élevèrent de nombreux savants et d'habiles praticiens, qui démontrèrent des cas incontestables de transmission de la tuberculose, surtout celle intestinale, par le moyen de la viande et des aliments.

Maintenant, d'après les recherches que j'ai faites, il se pourrait que Koch ainsi que ses adversaires fussent également dans le vrai.

La tuberculose transmise par le moyen des aliments, spécialement par la viande pourrait être, non pas une tuberculose bovine transmise à l'homme, mais une tuberculose humaine indirectement transmise, faisant de la Calliphora le moyen de transport des bacilles et des spores.

SÓBRE LA COLORACIÓN DEL BACILO DE KOCH DE LA TUBERCULOSIS

por el Dr. **ANTONIO MENDOZA** (Madrid).

En 1886 emprendimos un trabajo sobre los fundamentos técnicos en que se apoyaban los procedimientos de coloración del bacilo fímógeno, bacilo de la lepra de los smegmas del bacilo de Lustgarten, bacilos del cerumen auricular; conocidos eran ya los trabajos de Ehrlich y sus teorías sobre la textura de las cubiertas y naturaleza de los protoplasmas como explicación á los resultados de las técnicas empleadas, pero llamaba nuestra atención la multiplicidad de fórmulas aconsejadas, y esto nos indujo á explorar los fenómenos que intervenían para el resultado de las coloraciones indicadas.

Nuestro juicio fué, siguiendo el concepto de Ehrlich, que en realidad se trataba de unas condiciones de cubierta especial y de una naturaleza protoplasmática de fuertes afinidades por los colores básicos de anilina.

La impermeabilidad ó difícil permeabilidad de las cubiertas intentamos vencerlas por la naturaleza del disolvente, así si en la fórmula colorante entraba, según Ehrlich ó Zíel, la fenilamina ó el fénico, éstos eran enérgicos disolventes del color, y al mismo tiempo por su naturaleza química de una gran penetrabilidad, aun supuesta la difícil permeabilidad de las cubiertas bacilares; este fué nuestro criterio, y

no las condiciones de alcalinidad ó basicidad del medio colorante, como indicaba Ehrlich.

Este concepto lo pudimos comprobar, pues coloreamos los bacilos de la tuberculosis con los colores ácidos de anilina, eosina y otros, solamente uniéndolos á buenos disolventes para dichos colores, consiguiendo hacerles penetrar en los bacilos y no ser extraídos ya por los medios decolorantes; la eosina la combinamos con la xilidina, el verde al yodo con la trementina, y conseguimos con todos los colores básicos y ácidos colorar dichos bacilos, á excepción de las nigrosinas solamente, combinándoles con la fenilamina, folnidina, fenol, toluol, xilidina, timol, cumenol, mentol, etc., etc., disolventes más apropiados á color y difícilmente extraíbles por los decolorantes usados, ácido sulfúrico, nítrico, clorhídrico, diluidos en agua; primero por su inmiscibilidad con el disolvente del color que, ya penetrado en los bacilos, resultan inatacables por los medios indicados.

También pudimos por estos medios utilizar la acción metacromática de algunos colores: así el azul de metileno combinado con alguno de los elementos antes citados, y decolorados por una mezcla sulfonítrica diluida al cuarto, determinaba una doble coloración en los esputos, los bacilos rojos-violáceos y el pus azul.

De todos estos hechos dimos cuenta á la Real Academia de Medicina, y como no hemos tenido otro medio de hacerlos conocer, pues deseábamos dar mayor extensión y precisión á este trabajo, hoy doy cuenta de ellos al Congreso por estimarlos de algún interés y poder dar lugar á que, siendo conocidos, puedan ser utilizables como procedimientos de coloración en objetos microscópicos ó bacterias difíciles de teñir, y que por estos procedimientos pudieran facilitarse las penetraciones, electividad y permanencia de las coloraciones.

VALOR DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES MICROSCÓPICAS Y MICROGRÁFICAS EN LOS PERROS RABIOSOS

por el Prof. DALMACIO GARCIA E IZCARA (Madrid)

SEÑORES:

Entre las enfermedades infecto-contagiosas comunes al hombre y á los animales, no hay ninguna con historial tan interesante como la rabia. Desde los albores de la medicina hasta nuestros días, esta enfermedad no ha cesado de excitar el terror del público, al mismo tiempo

que la curiosidad de los investigadores. Y no es ciertamente porque haga perecer á gran número de personas, sino porque en la rabia todo parece misterioso y todo es aterrador.

En efecto; si hay alguna enfermedad terrible; si hay alguna afección que ponga espanto al ánimo más esforzado y valiente, esa enfermedad es la rabia. Y no es sólo por su desenlace fatal, no es por la muerte que determina, que al fin la muerte es el obligado tributo que todos debemos á la naturaleza, sino por sus manifestaciones sintomáticas que son horribles y porque semajante á un pagaré, tiene su vencimiento fijo, un período marcado de evolución. Y es terrible también, porque se sabe que es mortal de necesidad y que no hay esperanza de salvación, cuando el virus que la ocasiona no es atajado á tiempo en su desarrollo. La vida en todos los órdenes es una perpetua lucha, de la que sale vencedor el más fuerte, el más resistente, y lucha y lucha terrible es la que sostiene nuestro organismo contra esos seres microscópicos que, penetrando en el cuerpo á la menor coyuntura favorable, en él se desarrollan y pululan. Pero si de esa lucha sale muchas veces triunfante nuestro organismo, en la que contra el supuesto microbio de la rabia emprende, siempre resulta vencido, siempre sucumbe, y es que como lucha contra un agente vigoroso en el sentido natural y desconocido, realmente la resistencia es inútil, estéril todo esfuerzo. No amedrantan, pues, la rabia porque pueda matar, sino porque la lucha es imposible, como el infierno del Dante, no hay esperanza de salvación, porque la muerte es su término fatal y funesto.

Por estas consideraciones y por entender que todo profesor dedicado al cultivo de las ciencias médicas tiene el deber de aportar su labor á estos Congresos es por lo que me he atrevido, á pesar de mi escaso valer, á traer aquí el fruto de mis observaciones, en lo que á la Anatomía patológica de la rabia respecta, y el juicio que me merecen como medio de diagnóstico de tan terrible mal.

He aquí el tema:

*Valor diagnóstico de las lesiones macroscópicas y micrográficas
en los perros rabiosos.*

La evolución material de una lesión y el desarrollo de los síntomas, son inseparables; el síntoma acompaña á la lesión como la sombra al cuerpo; y si esto es exacto, preciso es convenir en que dada la complicada sintomatología de la rabia, numerosas han de ser las lesiones que la determinan.

Ahora bien; los síntomas primitivos dominantes, son de índole nerviosa, por consiguiente las primeras lesiones de la rabia, en el sistema nervioso deben tener su asiento, siendo secundarias las que se aprecian en los demás órganos de la economía. Esta idea concebida por Juan Bravo, de Piedrahita, en el siglo XVI, fué confirmada por varios experimentadores y últimamente por Pasteur, (en 1881), quedando comprobado que el virus rábico se cultiva y desarrolla, principalmente, en los centros nerviosos.

Tanto las lesiones primitivas como las secundarias no bastan, en todas las ocasiones, para resolver, seguramente, el problema diagnóstico, máxime si unas ú otras se las considera aisladas; pero cuando es posible relacionarlas entre sí, y con los síntomas observados en vida, se llega á emitir dicho juicio con la seguridad necesaria para aconsejar que las personas ó los animales mordidos sean desde luego sometidos al tratamiento antirrábico.

El problema diagnóstico puede ofrecerse al práctico bajo dos formas, que son: *diagnóstico en vida* y *diagnóstico post-mortem*.

El hecho de ser la rabia enfermedad que puede revestir variadísimas formas, supone que el diagnóstico en vida no siempre es fácil, aunque otra cosa parezca. El diagnóstico *post-mortem*, también ofrece serios dificultades, máxime si tiene que recaer en perros sacrificados en los comienzos de la enfermedad. En estos casos, el veterinario debe formular el diagnóstico teniendo en cuenta: 1.º, los datos que le suministren los dueños de los animales sospechosos, relativos á los síntomas y á la marcha de la enfermedad; 2.º, las lesiones macro y microscópicas que pueda apreciar en el cadáver, y 3.º, los resultados que obtenga con la inoculación reveladora.

De todos modos, preciso es confesar, que el diagnóstico en el cadáver no siempre puede formularse con la certidumbre que cuando se ha examinado el animal en vida; pues, cuando no concurre esta circunstancia, el práctico carece de anamnésticos ó tiene que atenerse á los antecedentes que se le proporcionen, que no siempre son lo verídicos que fuera de desear, lo cual complica el problema. Las lesiones, tanto macroscópicas como micrográficas, no en todos los casos aparecen con la claridad suficiente para que el profesor, fundándose sólo en ellas, pueda asegurar la existencia de la rabia. Y la inoculación reveladora, que es el medio más eficaz para asegurar el diagnóstico, tiene el inconveniente de exigir, para que sus efectos se marquen, un tiempo relativamente largo, tiempo que se pierde en comenzar el tratamiento antirrábico de las personas mordidas, lo que puede ser causa de grandes males. Sin embargo, con los medios de investi-

gación de que hoy dispane la ciencia, son muy contados los casos que exigen apelar á este último recurso para diagnosticar la rabia. Estos casos son precisamente aquellos en que los animales sospechosos son sacrificados al comienzo de la enfermedad, esto es, cuando el organismo no ha tenido tiempo de reaccionar contra el agente patógeno y, por tanto, no se han desarrollado las lesiones macro y microscópicas propias del padecimiento. De aquí la necesidad de secuestrar á los animales sospechosos en vez de matarlos, pues, procediendo de este modo, aparte de poder formular el diagnóstico en vida, la enfermedad evoluciona por completo y la autopsia, el análisis histológico de los ganglios plexiformes, de las glándulas submaxilares y de la sangre, muestran lesiones evidentes, que algunas de ellas aisladas, pero mejor aún asociadas, tienen el valor de patognomónicas.

Lesiones macroscópicas.

Antes de la época en que Balzer, Benedik y Kolesnikoff, dieran á á conocer al mundo sabio las lesiones histológicas que el virus rábico engendra en los centros nerviosos, el diagnóstico de la rabia *post-mortem*, basábase pura y exclusivamente en las lesiones macroscópicas. A este estudio consagráronse veterinarios tan eminentes como Huzard, Dupuy, Renault, Lafosse, Delafond, Delavere-Blaine, Youatt, Hertwig, H. Bouley, Rey, Bourrell, Leblanc, etc., y como fruto de su trabajo nos han legado datos de inestimable valor, datos que, dicho sea de paso, no se les concede hoy la importancia que real y positivamente tienen, sobre todo, en lo que al perro se refiere. Las numerosas autopsias que durante mi práctica he llevado á cabo, me obligan á expresarme en estos términos y á rendir un tributo de homenaje á la memoria de aquellos preclaros veterinarios que tanto contribuyeron al estudio de la enfermedad que nos ocupa.

En la Clínica de la Escuela de Veterinarios de Madrid y en el Instituto de Alfonso XIII, he practicado en perros más de 200 autopsias: esta operación ha recaído, unas veces en animales muertos de rabia diagnosticada en vida; otras, en perros sacrificados, como sospechosos en el curso de la enfermedad, y varias en canes muertos de dolencias cuyo diagnóstico no llegó á formularse en vida. De este conjunto de investigaciones hemos adquirido la convicción de que en los perros muertos de rabia se aprecian en totalidad ó en parte los siguientes trastornos: narices y labio superior tumefactos y recubiertos de una costra adherente; mucosa bucal y faríngea congestionada, y á veces con erosiones y heridas; mucosa gástrica y duodenal sem-

bradas de manchas eqnimóticas, dando al todo del órgano un aspecto jaspeado.

El estómago no contiene sustancias alimenticias, pero es frecuente hallar en él cuerpos extraños de naturaleza variada (pelo, paja, esparto, tierra, trapos, pedazos de cuero, trocitos de madera, excrementos, etc.), mezclados con pequeña cantidad de líquido negruzco parecido al cocimiento de café.

Abierta y limpia esta víscera, échase de ver que su mucosa se retrae y forma numerosos repliegues que bien pronto toman un color rubicundo oscuro en su parte más elevada. Tampoco es extraño encontrar algunas ulcerillas superficiales en esta mucosa y en la del duodeno.

De todas estas lesiones, para nosotros las más importantes, las que no han faltado nunca, las que han coincidido con las lesiones histológicas de los ganglios cerebro-espinales y del bulbo y con los resultados positivos de la inoculación reveladora, son las relativas á las mucosas del estómago y del intestino duodeno asociadas con frecuencia á la calidad de los cuerpos extraños y á los caracteres del líquido contenido en estos órganos.

Es cierto que á cualquiera de las lesiones mencionadas, considerada aisladamente, no se la puede conceder el valor de signo patognomónico; pero cuando concurren varias ó todas ellas, de tal suerte se eleva su importancia, que en muchas ocasiones bastan para formular el diagnóstico, con tanto más motivo si los antecedentes recogidos acerca de los síntomas y marcha del mal concuerdan con las alteraciones observadas.

Es más; sólo la existencia en el estómago de variados cuerpos extraños, nos ha servido, sin antecedente alguno de los síntomas que el animal ofreciera en vida, para hacer el diagnóstico de la enfermedad, y por cierto que una de las veces el animal se hallaba en plena descomposición, lo cual me probó que este dato, cuando existe, puede reconocerse después de transcurrir mucho tiempo desde que murió el perro hasta el momento en que se le autopsia, dato que no deja de tener importancia, mirado desde el punto de vista médico-legal, como la tuvo en uno de nuestros autopsiados.

Y que nuestro juicio clínico fundado en los antecedentes y en las lesiones macroscópicas era exacto, lo evidenció la inoculación reveladora practicada al efecto de corroborar el diagnóstico. Asimismo nos lo han confirmado varios análisis histológicos de los ganglios plexiformes.

A pesar de lo expuesto y rindiendo culto á la verdad, justo es aña-

dir que no siempre, ó lo que es igual, no en todos los casos que se nos han presentado en la práctica, nos ha sido posible recoger los datos antes indicados. Nos ha sucedido esto cuando los perros fueron sacrificados en los comienzos de la enfermedad, pero en estas circunstancias, nunca hemos asegurado que el animal objeto del análisis no estaba rabioso. Para salir de dudas, he recurrido durante varios años á la inoculación reveladora, dando unas veces resultados positivos, y negativos otras. Desde el mes de Julio último apelo al análisis histológico de los ganglios plexiformes, y si en la mayoría de las ocasiones me ha resuelto el problema, en dos, al menos, me ha dado resultado incierto, sin duda porque los perros habían sido sacrificados prematuramente y las lesiones señaladas por Van Gehuchten y Nelis aún no eran características.

En resumen; siempre que al autopsiar á un perro sospechoso se reconozca con toda claridad la existencia de las indicadas lesiones, puede afirmarse que el animal estaba rabioso; pero la recíproca no puede admitirse: la ausencia de esas alteraciones no autoriza para asegurar la no existencia de la enfermedad, si no es después de haber resultado negativo el análisis histológico de los ganglios ó ineficaces las inoculaciones de pruebas.

La glucosuria es un síntoma de gran valor para el diagnóstico *post-mortem* de la rabia, pues aun cuando no se la puede asignar un valor absoluto, sirve al menos para aumentar las probabilidades y reforzar el juicio que el clínico haya formado de las lesiones halladas en el cadáver.

Al distinguido profesor M. Nocard, gloria veterinaria francesa, se deben los primeros datos relativos á este asunto. Porcher, también profesor distinguido de la Escuela de Veterinaria de Lyon, descubrió y clasifica el azúcar de la orina en dos cabras atacadas de rabia. Demostrado este hecho, hacía preciso averiguar, en el mayor número posible de animales atacados de rabia natural ó experimental, si la glucosuria era un síntoma constante y precoz, y, por consiguiente, si podía considerársele como un elemento de diagnóstico de la rabia. A dilucidar esta cuestión dedicáronse con empeño los distinguidos profesores de la Escuela de Veterinaria de Lyon. Rabieaux y Nicolás, invirtiendo el curso de 1899 á 1900.

Siempre que la cantidad de orina recogida era suficiente, investigaron haciendo uso del reactivo Fehling y de la fenilhidracina.

Los resultados obtenidos de estas investigaciones prueban de modo claro el verdadero valor de este síntoma, puesto que, en un 79

por 100 de los animales rabiosos existía glucosa. Sin embargo, este síntoma no es constante, aún en los animales que han sucumbido de dicha enfermedad, lo que resta importancia al método. También le quita valor el haber encontrado azúcar en la orina de perros muertos de otras enfermedades distintas de la rabia y que suelen tener algún parecido con ella, lo cual puede ser causa, si el práctico se atiene sólo á este dato—de formular un diagnóstico erróneo. Tampoco se sabe fijamente el momento de aparición del azúcar en la orina de los perros atacados de rabia.

De todos modos, cuando el veterinario sea llamado á resolver el problema diagnóstico *post-mortem* hará muy bien en comprobar si existe glucosa en la orina, dado que el hallazgo del azúcar aumenta las probabilidades nacidas de los antecedentes recogidos y de las lesiones macroscópicas observadas. Sin embargo, la no comprobación del síntoma glucosuria no autoriza al práctico para eliminar la idea de la existencia de la rabia, dado que no es constante en absoluto y que su aparición puede ser tardía.

Como se ve, el valor de la glucosuria en el diagnóstico de la rabia, tiene parecidos inconvenientes al basado en las lesiones macroscópicas, y, como luego veremos, al que se funda en las lesiones histológicas del neuraxa y de los ganglios que de él emanan, es decir, que no tiene valor más que cuando el resultado es positivo.

En resumen; la investigación de la glucosuria debe hacerse porque puede proporcionar al práctico un síntoma de valor si llega á descubrir el azúcar; pero dado que falta en el 21 por 100 de los casos de rabia, no es posible concederle un valor absoluto. Por otra parte, en dolencias distintas á la que nos ocupa se ha descubierto este síntoma, cosa que no debe olvidarse para no incurrir en error. Por nuestra parte, podemos asegurar, que en un caso de rabia confirmada, no encontramos el azúcar en la orina del perro enfermo.

Lesiones microscópicas.

Hánse apreciado lesiones de esta índole en los centros nerviosos, en las glándulas salivares y en los glóbulos blancos de la sangre. Todas ellas tienen verdadera importancia, si bien á nuestro juicio las que representan un valor más significativo para formular el diagnóstico rápido de la rabia, son las primeras.

Lesiones histológicas de los centros nerviosos.

Los primeros trabajos encaminados á descubrir las lesiones mi-

croscópicas engendradas por el virus rábico en los centros nerviosos, son debidas al insigne Balzer. En efecto, este sabio, analizando la substancia cerebral de un hombre muerto de hidrofobia, descubrió alteraciones de origen vascular, consistentes en el acúmulo de leucocitos alrededor de los linfáticos y de los pequeños vasos sanguíneos. Benedikt halla las mismas lesiones en el cerebro y en la médula de un caballo muerto de rabia. Kulesnikoff confirma los antedichos trastornos, y añade que se encuentran muy evidentes en los cuerpos estriados, en el bulbo y en la médula dorsal. Nocard, Pfütz y Friedberger, Coats y Weller, ratifican la existencia de las lesiones descritas por los anteriores autores. Gombault y Schöchaffer encuentran en los cuernos anteriores de la médula espinal de un hombre muerto de hidrofobia, gran acúmulo de leucocitos alrededor de los vasos y alteración de las células nerviosas de los cuernos anteriores. Esta alteración, dice, es degenerativa, revistiendo unas veces el carácter de pigmentación, otras el de hialoide, fibrinosa, etc., del protoplasma y del núcleo.

Babés, por su parte, señala lesiones en la substancia gris de la médula y en los núcleos motores del bulbo. Estas alteraciones consisten en una modificación particular, central ó periférica del protoplasma celular, estando caracterizadas por la desaparición de los elementos cromáticos, variación progresiva hasta la desaparición del núcleo, dilatación de los espacios pericelulares y la invasión de estos espacios y de la célula nerviosa por elementos embrionarios. Algunas células nerviosas están rodeadas de una ancha zona de elementos embrionarios, formando nódulos que el autor califica de rábicos, estimándolos como lesión constante y patognomónica de la enfermedad,

Golgi también se ocupa del asunto, señalando lesiones en el endotelio vascular, en las células de la neuroglia y en el epitelio del epéndimo. Los núcleos de las células se hinchan y sus contornos se borran; el estroma muestra pelotones estrellados con estrías ecuatoriales. Las células nerviosas presentan muchas vacuolas diseminadas en el cuerpo y en las prolongaciones fibrilares. El protoplasma se hace granuloso y el núcleo es rechazado hacia la periferia. Las células de la neuroglia experimentan degeneración célula-grasosa. Las indicadas lesiones hallanse diseminadas en focos en el cerebro y en la médula espinal. Los ganglios cerebro-espinales son asiento de alteraciones análogas á las observadas en la médula.

Germano y Capobianco también estudian las alteraciones que sufre la célula nerviosa de los perros atacados de rabia y confirman las observaciones de Golgi.

Para todos los autores antes indicados, en la rabia existe una flo-

gosis que interesa á todo el sistema nervioso, especialmente al encéfalo, médula espinal y ganglios que de estos centros emergen.

Tal era en 1898 el estado de nuestros conocimientos acerca de la histología patológica de la rabia, estado que demuestra claramente que en esa fecha habían sido descriptas:

- 1.º Lesiones vasculares, comprobadas por muchos autores.
- 2.º Modificaciones celulares de órdenes diversos que interesaban al núcleo y al protoplasma de las células nerviosas.;

- 3.º Infiltración de los espacios intercelulares y á veces de los mismos elementos nerviosos, por células de nueva formación.

Considerados estos descubrimientos desde el punto de vista científico, todos ellos son importantes; pero si se les mira desde el punto de vista práctico, por sus aplicaciones al diagnóstico de la rabia, no se les puede conceder un gran valor toda vez que no constituyen lesiones específicas de la rabia. Sin embargo, Babés llegó á concederlas un valor absoluto, pero observaciones posteriores á las suyas (Nelis) han venido á comprobar que los nódulos rábicos descriptos por Babés, no son constantes, dade que, en ocasiones varias, no se les ha encontrado en el neuraxa de perros positivamente rabiosos. Por consiguiente, la afirmación categórica de Babés, pierde fuerza demostrativa, quedando reducida á sus verdaderos límites, esto es, á un hecho cierto, de indiscutible valor para el diagnóstico, pero sin el carácter específico que su autor le atribuye.

Por otra parte, lo que pudiéramos llamar el método de diagnóstico histológico de Babés, reclama una técnica delicada y mucha costumbre para interpretar bien lo que la preparaciones expresan, cosa que quizás haya contribuido á que el método de este autor, á pesar de ser bueno, no se haya generalizado en la práctica, como lo ha hecho en pocos años el de Van Gehuchten y Nelis.

Nelis en 1899 y Van Gehuchten y Nelis en 1900, dieron á conocer interesantes trabajos, en los que prueban que en los ganglios periféricos, cerebro-espinales y simpáticos, es en donde el virus rábico ejerce su acción deletérea y produce las alteraciones más características de la rabia.

Para ambos autores, las lesiones ganglionares consisten en una pululación abundante de las células endoteliales de la cápsula, lo cual da lugar no sólo á la destrucción de un número más ó menos considerable de células nerviosas, sino también á que aquellas que persisten ofrezcan lesiones variadas. La indicada destrucción de las células nerviosas por los elementos de nueva formación y por los leucocitos es más ó menos numerosa, llegando á veces á interesar casi á la totalidad

de las que integran al ganglio. Cuando esto sucede, los límites que separaban al principio los nódulos rábicos, han desaparecido y todo el corte del ganglio aparece formado de un tejido nuevo constituido de pequeñas células íntimamente unidas las unas á las otras y en el seno del cual se aprecian aún en distintos puntos vestigios de células nerviosas en vías de atrofia. Las indicadas lesiones de los ganglios no se acentúan á igual grado en todos ellos. Los plexiformes y los de Gaserio, las ofrecen más notables que en los espinales. En el perro también se marcan más que en el conejo.

Estas lesiones han sido confirmadas por Hebrant, Vallée, Cuillée, y Vallée, Gratia, Ravenel, Stazzi, Sano, Spiller, Franca, Bailey, Rabieaux, etc., y por el que tiene el honor de presentar este trabajo.

Mis observaciones han recaído: en perros rabiosos muertos de la enfermedad diagnosticada en vida; en animales que habían sucumbido á consecuencia de enfermedad sospechosa no diagnosticada en vida, y, por último, en perros sospechosos sacrificados en el curso de la dolencia.

El primer grupo lo componen seis perros de diferentes razas y de una edad que oscilaba entre uno y seis años. En los seis, diagnosticué la rabia en vida, la confirmé en la autopsia y el análisis histológico de los ganglios plexiformes y de los de Gaserio, me mostró en todos los casos lesiones evidentes, pues que en todos ellos había destrucción celular y numerosos tubérculos rábicos.

El segundo compónenlo dos perros y un gato; en aquéllos la autopsia y el análisis histológico pusieron en evidencia las lesiones típicas de la rabia; en el gato, ni la autopsia ni el análisis histológico revelaron alteración alguna que hiciera sospechar que el felino hubiera muerto de rabia.

El tercer grupo lo constituyen 10 perros; en siete, el análisis histológico de los ganglios plexiformes puso en evidencia las lesiones descritas por Van Gehuchten y Nelis; en dos, el resultado del indicado análisis fué dudoso, puesto que la única lesión que en los ganglios se apreciaba era una ligerísima infiltración leucocitaria intercelular. Sin embargo, la inoculación reveladora dió resultado positivo. En el décimo perro el examen microscópico de sus ganglios no indicó alteración alguna y lo mismo confirmó la revelación en dos conejos.

Conviene advertir que en los 19 casos se practicaron las inoculaciones reveladoras como medio de confirmar ó de rectificar el diagnóstico clínico ó histológico que habíamos formulado.

Ahora bien; las indicadas lesiones ganglionares, se aprecian en

todas las fases de la enfermedad? Este es el primer punto que el práctico debe tener en cuenta para deducir la significación é importancia diagnóstica del descubrimiento de Van Gehuchten y Nelis. Si la respuesta que nos demos es afirmativa, la aseveración de los autores belgas de que «las lesiones ganglionares son específicas de la rabia natural», quedará firme para formular el diagnóstico con rapidez y seguridad absoluta. Y claro está, que si esto es así, si las lesiones ganglionares son apreciables en todas las fases de la rabia, la importancia del descubrimiento de los histólogos de Lovaina será grandísima, porque nos permitirá formular seguramente el diagnóstico de esta dolencia, no sólo en los casos en que el animal sucumba, sino también en aquellos otros en que el perro sea sacrificada en cualquier estado del mal.

Desde el momento en que pudiéramos decir con certeza y en todos los casos, que tal ó cual perro sospechoso se hallaba ó no atacado de rabia, se habría resuelto este importante problema, y con ello evitaríamos numerosas víctimas y las angustias atroces que las personas experimentan cuando han sido mordidas por perros sospechosos. Nos evitaríamos al mismo tiempo esa terrible espera que supone aguardar el resultado de las inoculaciones reveladoras, y se evitaría también el gasto, las molestias y los enojos que lleva consigo el tratamiento cuando no es necesario.

Veamos, pues, si de los estudios realizados para resolver este punto y de los resultados obtenidos, se puede deducir la presencia constante y en todas las fases de la rabia de las lesiones ganglionares señaladas por Van Gehuchten y Nelis.

Cuillé y Vallée, distinguidos profesores de la Escuela de Toulouse, y Hebrant, de la de Cureghen, emprendieron una serie de investigaciones encaminadas á resolver este importante problema; pero desgraciadamente no lo han logrado toda vez que los resultados obtenidos fueron variadísimos y contradictorios.

He aquí resumidos los trabajos de los indicados autores y el resultado que obtuvieron:

Tales son los resultados de la experiencia practicados, al efecto ya expresado, por los Sres. Cuillé y Vellée y Hebrant. ¿Qué se deduce de ellos? Desgraciadamente, lo que no hubiéramos querido nosotros que se dedujese: esto es, que las lesiones ganglionares señaladas por Van Gehuchten y Nelis, no son constantes, no se encuentran en todos los periodos de la enfermedad. Se han marcado claramente las lesiones en perros sacrificados 4, 6, 10 y 12 horas después de haber apare-

OBSERVACIONES DE CUILLÉ Y VALLÉE, Y HERRANT, ENCAMINADAS Á INVESTIGAR EL MOMENTO EN QUE APARECEN LAS LESIONES GANGLIONARES

ANIMALES	Materia viral inoculada.	SITIO de la inoculación.	RESULTADO	Días transcurridos desde la inoculación á la aparición de los primeros síntomas.	Buenas transcurridas desde la aparición de los primeros sín- tosmas hasta el momento de la muerte ó sacrificio.	RESULTADO del análisis histológico de los ganglios plioformas.
Experimentos de Cuillé y Vallée						
6 perros....	{ Sustancia cerebral de perro muerto de rabia natural.	Músculo semi- tendinoso.....	Positivo en 3.	{ El 1.º á los 17 días. El 2.º á los 23 días. El 3.º á los 32 días.	{ 17 horas. Sacrificado en el curso del tercer día después de haber comenzado la parálisis....	{ No reveló la exis- tencia de lesiones. Id. id. Lesiones caracteris- ticas.
			Negativos 3.	»	»	»
Observaciones de Hebrant						
6 perros (1. ^a serie)....	{ 2 con bulbo de pe- rro muerto de ra- bia..... 2 con bulbo de co- nejo rabioso....	Subdural.....	Posi- tivos....	13 días.....	2 horas.....	{ No revelaron lesio- nes.
		Hemisferio cere- bral derecho....	Idem.....	11 días (rabia fu- riosa).....	24 horas (uno muere) y el otro sacrificado	{ Lesiones poco sig- nificativas.
		Cordón nervioso común al gran simpático y al pneumogástrico 1.º músculos del cuello.....	Idem.....	18 días.....	6 horas.....	Id. típicas.
6 perros (2. ^a serie)....	{ Substancia ner- viosa del bulbo de un perro sa- crificado en el curso de la enfer- medad.....	2.º espesor de la mucosa nasal... 3.º músculos del brazo derecho. 4.º nervio me- diano..... 5.º nervio tibial. 6.º músculos de la pierna.....	Positivo..... Idem..... Idem..... Idem..... Idem..... Negativo....	17 días..... 15 días..... 25 días..... 36 días..... 41 días.....	4 horas..... 10 horas..... Se le dejó morir pa- lítico (3.º día)..... 6 horas después de apretarse la perilla de la mandíbula inferior 12 horas (murió)....	{ Id. características. Id. id. Sin lesiones. Id. id. No existían lesiones típicas, sólo se apreciaron crasiales.

cido los primeros síntomas; no se han observado en los sacrificados 2, 6, 12 y 17 horas después de haber aparecido el mal, ni en el sacrificado en el curso del primer acceso, ni en el muerto á las 12 horas, ni en el que sucumbió á las 36, ni en el que lo hizo á las 24. Es, pues, indudable que, al menos, en la rabia experimental, las lesiones faltan en muchos casos, hecho que no se observa con la misma frecuencia, ni mucho menos, en los casos de rabia natural. ¿A qué atribuir la ausencia de lesiones en animales positivamente rabiosos? ¿Influirá en ello la puerta de entrada del virus? Indudablemente no; porque como se puede apreciar en el cuadro de las observaciones que antes hemos dado á conocer, el punto de inoculación ha sido muy variado, aproximándose así todo lo posible á las condiciones en que se realiza el contagio natural, y sin embargo, los resultados no han podido ser más contradictorios á pesar de que la cantidad y calidad del virus fuera la misma. ¿Obedecía acaso á que la calidad del virus que radica en la substancia cerebral difiera del que contiene la baba? Probablemente; pero es lo cierto que hoy no lo podemos afirmar. Más adelante quizás nos dé la anatomía patológica razón de esto que hoy no podemos explicar; pero mientras no suceda esto, mientras el agente específico de la rabia no nos sea conocido; mientras permanezca en el misterio y oculto á las escrutadoras miradas de los sabios investigadores; mientras ignoremos su forma, condiciones de vida, procedimientos de cultivo, etc.; la incógnita seguirá siendo incógnita, y las nubes continuarán imposibilitando el paso de la luz á través del velo misterioso que encubre este problema, hoy de resolución difícil.

Otra cuestión importante que debe llamar nuestra atención, es la siguiente: las lesiones ganglionares señaladas por Van Gehuchten y Nelia, se observan sólo en la rabia? Para resolver esta cuestión se han practicado numerosos análisis; y excepción hecha de las llevadas á cabo últimamente por Vallée, en las que se indica que en los perros se aprecian lesiones análogas, nadie ha demostrado lo contrario, en lo que á este animal se refiere.

Vallée, que ha analizado los ganglios de 45 perros muertos á consecuencia de enfermedades muy variadas, no ha observado en ninguno lesiones ganglionares que simulasen á las de la rabia. Hebrant, también ha examinado ganglios procedentes de perros muertos de moquillo, de parálisis cerebelosa, de encéfalo-mielitis y de envenenamiento por las preparaciones plúmbicas, y en ningún caso ha descubierto la más pequeña alteración ganglionar que pudiera asemejarse á las de la rabia. En el mismo sentido se expresan otros autores, entre los que figura Rabieaux.

Nosotros también hemos analizado los ganglios plexiformes de 10 perros muertos á consecuencia de las siguientes enfermedades: de moquillo, 3 (uno de ellos con parálisis); de gastroenteritis, 3; de septicemia, 2; de pneumonia, 1; de sarna folicular, 1; y tampoco hemos podido comprobar las lesiones de la rabia. Por consiguiente, mientras no se demuestre lo contrario, las lesiones señaladas por los histólogos de Lovaina son propias de la rabia, aun cuando no en todos los períodos de la enfermedad sean apreciables.

En el hombre se han reconocido las indicadas lesiones ganglionares en cierto número de afecciones, tales como el crup, (Crocq) en el cáncer, (Spiller) en un caso de parálisis ascendente, (Spiller y Sherman) en otro de tabes mesentérica, (Strabe) otro en un hombre operado de carcinoma del recto; Babés, en la polineuritis, y Biffi, en un tísico.

Recientemente, Manonélian y Vallée, estudiando los ganglios nerviosos de los perros viejos, ha descubierto en ellos lesiones análogas á las de la rabia: sus observaciones ascienden á 30 (24 muertos y 6 sacrificados por ser muy viejos) y la edad oscilaba entre 10 y 20 años. En los ganglios de estos animales se ha apreciado, como en la rabia, destrucción por los fagocitos de gran número de células nerviosas, y con frecuencia infiltración leucocitaria de los espacios inter-capsulares. Estas observaciones de Vallée, vienen en apoyo de la teoría de la senectud dada por Metchnikoff, teoría que considera á los fagocitos como los agentes más activos de las atroñas, y, además, que las lesiones de neuronofagia, en todo comparables á las de la rabia, se observan con frecuencia en los perros viejos. La analogía entre las lesiones seniles y las rábicas de los ganglios plexiformes, es tan grande, que fácilmente se las confunde, sobre todo si la lesión rábica es de intensidad media. Por estas razones, dice Vallée: la lesión de los ganglios cerebro-espinales y simpáticos, señalada por Van Gehuchten y Nelis, es constante en los animales que mueren de la rabia; pero si el perro sospechoso es viejo, la sola comprobación de las lesiones capsulares no autoriza para asegurar—careciendo de otros signos rábicos—la existencia de la rabia en este animal.

De todo lo expuesto se deduce que las lesiones ganglionares señaladas por Van Gehuchten y Nelis, y consideradas por ellos como específicas y constantes de la rabia, están lejos de tener este valor tan absoluto; sin embargo, el descubrimiento es importantísimo, tanto desde el punto de vista científico como práctico. Es cierto que dichas alteraciones no llegan á descubrirse en todos los estadios de la rabia; pero cuando se perciben, cuando se observan en perros de menos de

diez años, puede asegurarse rotundamente que animal que las presenta se hallaba rabioso.

El descubrimiento de Van Gehuchten y Nelis no sirve para diagnosticar con seguridad plena todos los casos de rabia, ya que se ha demostrado que las lesiones no existen en algunos perros positivamente rabiosos, pero puede ser, y es de hecho, en la mayoría de las ocasiones, un precioso medio de diagnóstico. Así bien, cuando esas lesiones se aprecian, no es necesario acudir á la inculación verdadera, tan tardía en sus resultados, porque las alteraciones ganglionares apreciadas proyectarán intensa luz sobre las obscuridades en que suelen sumirnos unas veces la falta de datos anamnésicos, y otras la poca claridad de los síntomas observados ó de las lesiones macroscópicas halladas. En adelante, en muchos casos, la incertidumbre desaparecerá pronto, y las angustias y los terribles sufrimientos morales de que son presas las personas mordidas, angustias y dolores que nacen más bien de la incertidumbre que de otra cosa, cesarán en parte, porque podrán ser sometidas inmediatamente á la vacunación antirrábica, vacunación tanto más eficaz cuanto más pronto se la practique.

Según esto, los sabios de Lovaina han prestado un gran servicio á la humanidad, y han hecho un inmenso beneficio á la ciencia.

*
* *

Hecho el estudio de los dos principales métodos de diagnóstico de la rabia *post-mortem*, nada más natural que dedicar algunos párrafos á lo que pudiéramos llamar procedimientos secundarios, á fin de aquilatar el valor diagnóstico que sus autores le conceden. Nos referimos á las lesiones halladas por el Dr. Carlos Franca en las células cebadas de Ehrlich, á las descritas por Elseberg en las glándulas salivares, al aumento numérico de glóbulos blancos polinucleares (polinucleosis) señalado por Courmont y Lesieur.

Para Carlos Franca, las lesiones por él apreciadas en las células de Ehrlich tienen una significación diagnóstica tan grande como las descubiertas por Nelis y Van Gehuchten en los ganglios cerebro-espinales. Asegura el autor que las alteraciones de las mencionadas células son exclusivas de la rabia, expresándose en estos términos por no haberlas hallado en individuos muertos de difteria, de tétanos, de tuberculosis y de otras enfermedades, condición que no concurre en las lesiones descritas por los profesores belgas. Además, añade, las indicadas células resisten á la putrefacción mucho más que los elemen-

tos nerviosos, por cuyo motivo permiten al práctico resolver el problema diagnóstico en aquellas circunstancias en que, hallándose putrefacta la materia nerviosa, no es posible evidenciar las lesiones de las células ganglionares ni de su cápsula.

En nuestro afán de comprobar los hechos descubiertos por los sabios, ya que nuestras escasas dotes no nos consienten hacer descubrimientos nuevos, hemos intentado confirmar las lesiones descritas por Franca; pero, desgraciadamente, sea por defectos en la técnica seguida (lo cual nada tendría de extraño, dado que soy un verdadero principiante en esta clase de investigaciones), sea porque en los análisis practicados no fueran evidentes las indicadas alteraciones, es lo cierto que no nos hemos convencido de la importancia de tal hallazgo, como bien pronto—en el primer análisis que hicimos—nos percatamos de la que envolvía el de los autores belgas, lo cual dice mucho en favor del método de estos sabios; pues siendo, como soy, un simple aficionado á los trabajos de histología, no encontré dificultad alguna en descubrir las lesiones celulares en los ganglios plexiformes, espinales, etc., de los animales rabiosos. Y no se diga que la materia colorante empleada para teñir los cortes ha sido diferente á la usada por el Dr. Franca, pues unas veces nos hemos servido del azul polícromo, otros de la tionina y varias del azul Nissl, sin que jamás hayamos visto con claridad, con esa claridad que convence hasta á los profanos, que las granulaciones vasófilas de las células de Ehrlich hayan desaparecido totalmente de la periferia del protoplasma y acumulándose alrededor del núcleo formen una corona. En cambio, en varias preparaciones de ganglios de animales rabiosos, hemos visto células con sus caracteres de normalidad y aún cortes de ganglios de perros sanos, elementos de esta clase que tenían las granulaciones vasófilas acumuladas alrededor del núcleo.

Por estos motivos estimamos que las lesiones de las células cebadas no tienen el valor diagnóstico que las de los elementos nerviosos ganglionares y, aunque lo tuvieran, el método no sería preferible por exigir una técnica mucho más delicada y las alteraciones no ser tan evidentes.

Las lesiones estudiadas por Elseberg en las glándulas salivares (submaxilares y sublinguales) de los perros rabiosos, deben ser tenidas en cuenta. Nosotros las hemos comprobado en seis casos de rabia confirmada, siguiendo una técnica muy sencilla, puesto que se reduce á endurecer en alcohol absoluto trocitos de glándula, pasarlos después de veinticuatro horas á una mezcla á partes iguales de alcohol absoluto y éter en donde se los tiene unas cuantas horas, colo-

carlos después en celoidina donde permanecen otras veinticuatro, englobarlos en esta misma substancia, endurecer el bloque en alcohol ordinario ó si se quiere abreviar, en cloroformo, dar cortes, teñirlos con la tionina, diferenciarlos en alcohol de 90°, deshidratarlos en alcohol absoluto, aclararlos en xilol y montarlos al bálsamo. Si la glándula objeto del análisis procede de un perro muerto de rabia ó sacrificado en un período avanzado del mal, apréciase en seguida infiltración leucocitaria general, infiltración que se convierte en verdaderos acúmulos en distintas zonas, especialmente en las proximidades de los capilares y de los conductos excretores. Algunos globulillos glandulares véanse invadidos por los leucocitos, teniendo en este caso algún parecido con los tubérculos rábicos de los ganglios y de los centros nerviosos. Además, hemos notado que la intensidad de estas alteraciones guarda relación con las apreciadas en los ganglios. A pesar de todo, no creemos preferible, como medio de diagnóstico de la rabia, el análisis de las glándulas al de los plexífermes, porque éstos, aparte de endurecerse antes, con lo cual se ganan algunas horas en emitir el diagnóstico, las lesiones que muestran siempre son más claras, y, por consiguiente, convencen más que las glandulares. Por otra parte, entendemos que las lesiones de estos órganos son comunes á otras enfermedades de los perros, como hemos tenido ocasión de comprobar en un caso de enteritis aguda.

* *

Las investigaciones de Courmont y Lesieur relativas á la *leucocitosis total* y á la *polinucleosis*, merecen ser tenidas en cuenta, cuando de establecer el diagnóstico de la rabia se trate; pues aun cuando del trabajo de estos autores se desprende que no es éste un método de diagnóstico tan seguro y de aplicaciones tan amplias como el método Van Gehuchten y Nelis, hay, sin embargo, alguna, que pudiera resolver las dudas antes de recurrir al análisis histológico de los ganglios.

En efecto; según los autores del procedimiento, en la rabia confirmada, esto es, después que aparecen los síntomas nerviosos, siempre existe notable polinucleosis; tanto es así, que su ausencia excluye toda idea de rabia. El hecho no sólo se comprueba analizando la sangre, sino también con el jugo pulmonar recogido dentro de las seis horas siguientes á la muerte, siempre que el cadáver se haya conservado en sitio fresco.

Ahora bien; si la ausencia de polinucleosis es un signo negativo de gran valor, su presencia, aisladamente considerada, no es suficiente para formular el diagnóstico de rabia, porque otras afecciones se

acompañan del mismo fenómeno. Esta falta de especificidad relativa deprecia mucho el valor diagnóstico de dicha lesión colocándole muy por debajo del método Van Gehuchten y Nelis. De aquí que no nos atrevamos á emitir juicio definitivo acerca del valor diagnóstico de la polinucleosis en la rabia. Esperemos á que investigaciones ulteriores den á conocer el grado de polinucleosis en las diferentes enfermedades del perro, susceptibles de ser comprendidas con la rabia. Desde luego se sabe que el moquillo y la paraplegia espasmódica, no van acompañadas de polinucleosis.

Según lo que antecede, hoy, el diagnóstico de la rabia por la polinucleosis, no tiene el valor que hemos asignado al método de Babés y al de Nelis y Van Gehuchten. Por consiguiente, solo debe apelarse á él como procedimiento coadyuvante, para lo cual, al hacer la autopsia, conviene preparar algunos cristales con el jugo pulmonar, y bien analizados desde luego, ó dejarlos á reserva por si del análisis histológico de los ganglios y de las glándulas resultasen dudas. Solo para estos casos concedemos algún valor práctico al descubrimiento de Courmont y Lesieur, pues, por lo demás, tiene numerosas desventajas, puesto que se necesita el cadáver entero ó sus pulmones frescos, lo cual no es posible cuando el animal objeto del análisis dista del centro donde haya de hacerse esta investigación.

De todo cuanto llevamos expuesto pueden deducirse las siguientes

Conclusiones.

1.^a Siempre que al hacer la necroscopia de un perro muerto de enfermedad sospechosa, se encuentren en el estómago cuerpos extraños de naturaleza variada, mezclados con una pequeña cantidad de líquido negruzco parecido al coccimiento de café, y la mucosa gástrica y duodenal salpicadas de manchas equimóticas más ó menos numerosas, se deberá deducir que el perro objeto de la observación estaba rabioso. La recíproca no puede admitirse; la ausencia de esas alteraciones no autoriza para asegurar la no existencia de la enfermedad.

2.^a La presencia de azúcar en la orina procedente de un perro muerto de enfermedad sospechosa, aumenta las probabilidades de que estuviera rabioso, máxime si los anamnésticos y las lesiones macroscópicas halladas en el cadáver así lo hacen sospechar. En ausencia de aquéllos y de éstas, el síntoma glucosuria aún conserva parte de su valor; pero no el suficiente para que el práctico pueda asegurar la existencia de la rabia.

3.^a Las lesiones histológicas señaladas por Balzer, Benedikt, Kolesnikoff y muy especialmente las descritas por Babés, cuando están bien caracterizadas, tienen un valor extraordinario, tanto es así, que, á nuestro entender, por sí solas bastan para diagnósticar la rabia. Sin embargo, la falta de estas lesiones [no permite afirmar lo contrario, toda vez que en perros evidentemente rabiosos, no se las ha descubierto.

4.^a Las lesiones ganglionares descubiertas por Nelis y Van Gehuchten, cuando son típicas, esto es, cuando se aprecia la destrucción de células nerviosas y se nota que el lugar ocupado por estas lo llenan numerosas células de nueva formación, deben estimarse como de valor diagnóstico absoluto, sobre todo, si el perro objeto del análisis tiene menos de diez años de edad. La ausencia de las indicadas alteraciones en animales sacrificados prematuramente, no autoriza al práctico para asegurar la no existencia de la enfermedad.

5.^a Las lesiones de las células cebadas de Ehrlich, tiene escaso valor diagnóstico.

6.^a Las lesiones de las glándulas salivares, aunque evidentes, no tienen la importancia diagnóstica que las del neuraxa y de los ganglios cerebro-espinales.

7.^a La polinucleosis, aunque de indiscutible valor, no lo tiene tan grande como las lesiones nerviosas. Sin embargo, su investigación como el de la glucosuria debe hacerse siempre que sea posible, toda vez que ambos medios de diagnóstico pueden aclarar las dudas que suelen surgir al hacer el análisis macroscópico y micrográfico.

Discussion.

Dr. LÓPEZ GARCÍA (Valladolid). Dice al Prof. García Izcara que no le parecen competentes los síntomas y lesiones que ha mencionado en el estómago de los animales muertos ó sospechosos de rabia.

Respecto á las lesiones histológicas de los ganglios plexiformes, no las cree tampoco constantes, y que hasta cierta época de aparición de la rabia no se presentan.

Aboga por el método de inoculación experimental en los animales, único positivo para el diagnóstico, aunque haya que aguardar cierto tiempo. Cree que en caso de duda del diagnóstico de la rabia en el perro, debe procederse á la inoculación antirrábica en el mordido y hacer las investigaciones macroscópicas, microscópicas y experimentales necesarias con el perro.

Dr. SERAS (Sevilla). Manifiesta que aunque las lesiones de los

ganglios en la rabia es un hecho universalmente confirmado, no es suficiente para considerar esas lesiones como específicas de la enfermedad y que éstas pueden encontrarse en otras infecciones que la rabia. Manifiesta después que la indicación del tratamiento antirrábico sólo debe confirmarse en el caso de sospechas fundadísimas de inoculación, pues ha visto un caso de rabia paralítica en uno de los sometidos á tratamiento en su servicio, y que se terminó por la curación, pero que sospecha que el tratamiento fuera el causante de la enfermedad. Termina preguntando al Congreso si el tratamiento antirrábico es absolutamente inofensivo en todos los casos.

Dr. JOSÉ LLAVADOR (Madrid): A la duda manifestada por el señor Seras sobre la inocuidad del tratamiento antirrábico, sólo puede responder la experiencia, y es de extrañar que tan distinguido médico que, según manifestación propia, tantos casos lleva tratados, no haya podido observar las estadísticas numerosísimas de todos los institutos antirrábicos que funcionan en el mundo, en donde se demuestra que el tratamiento Pasteur, como el tratamiento Hoggas, bien apellidados, no han producido nunca perturbaciones de ningún orden; por lo que se refiere á mi experiencia personal, puedo asegurar que en los ciento y tantos casos tratados en el Instituto de Alfonso XIII, lejos de observar alteraciones patológicas, he visto producirse efectos tónicos bien manifiestos en el curso del tratamiento.

Debo advertir que en el número de los tratados había niños anémicos, viejos decrepitos, mujeres en estado de gestación, y lo mismo en estos casos que en los que se encontraban en estado normal, siempre y en todos he podido observar los efectos tónicos á que me refiero y que se manifiestan por el aumento del apetito y mayor tensión vascular, con mejoría de la nutrición general. Seguramente que la tranquilidad de ánimo que recobra el enfermo al sujetarse al tratamiento y la seguridad que tenía de su curación, influyen poderosamente en la aparición de estos fenómenos beneficiosos.

Prof. TIBURCIO ALARCON (Madrid): Estoy conforme con lo manifestado por el Sr. García Izcara, y creo ha determinado bien lo que corresponde al laboratorio y lo que se debe á clínica.

No hay casi perros que no presenten plenamente las lesiones clínicas de que habla, como lo han demostrado después las lesiones reveladoras.

Dése al laboratorio lo que le corresponde y á la clínica lo que le

compete, estúdiase y véase que sembrar un virus en distintos perros no es lo mismo que en varios tubos de ensayos.

Además, confirmo gran parte de lo que expone el Sr. García por haberlo presenciado y facilitado perros que concurrían á mi clínica como catedrático de patología de la Escuela de Veterinaria.

Prof. GUERRICABETIA (Bilbao): Contesta al Sr. García Izcara para confirmar con los datos de su práctica extensa en esta enfermedad cuanto ha manifestado el comunicante, y añadir que, si el práctico saca un diagnóstico casi seguro en casos de muerte espontánea de los perros, no sucede lo mismo cuando son muertos á mano airada, pues en este caso no ha tenido la enfermedad tiempo para evolucionar y las lesiones son menos manifestas; pero, sea como quiera, en casos de duda el profesor veterinario siempre debe optar por la existencia de la rabia para los efectos sanitarios de policía, y si hay personas mordidas debe recomendarse que se sometan á las inoculaciones preventivas.

Prof. GARCIA IZCARA (Madrid): Dice que las lesiones del estómago y del duodeno han sido observadas siempre en perros atacados de rabia natural é insiste en que son constantes, si bien no siempre están asociadas.

Prof. SERAS contesta: que las lesiones señaladas por Nelis y Van Gehuchten, en el perro que tiene menos de diez años se las observa con claridad; sus observaciones y las de Vallée y Rabieux así lo acreditan; por tanto, mientras no se demuestre lo contrario, específicas son las lesiones indicadas por los histólogos de Lovaina.

PRIMARE DARMTUBERCULOSE IM KINDESALTER

par **Mr. ARNOLD HELLER (Kiel).**

R. Koch hat bekanntlich auf dem internationalen Tuberkulose-Kongress in London das lebhafteste Ansehen dadurch erregt, dass er seine frühere Anschauung von der Identität der Menschen-und Rindertuberkulose zurücknahm.

Da es ihm nicht gelungen war, mit menschlicher Tuberkulose Rinder zu inficiren, zog er den zu weit gehenden Schluss, dass auch

die Rindertuberkulose nicht auf den Menschen übertragbar sei. Da diese Behauptung sich nicht experimentell prüfen lässt, so suchte er sie durch andere Gründe zu stützen. Er sagte: «Wenn die Perlsucht-bacillen für den Menschen infektiös sind, dann müssen unter der Bevölkerung der grossen Städte, namentlich unter den Kindern sehr viele Fälle von Tuberkulose vorkommen, welche auf den Genuss von tuberkelbacillen-haltigen Nahrungsmitteln zurückzuführen sind».

«Eine durch Nahrungsmittel entstandene Tuberkulose können wir mit Sicherheit nur dann annehmen, wenn der Darm zuerst erkrankt, wenn eine primäre Darmtuberkulose gefunden wird. Dieser Befund ist aber ausserordentlich selten.»

Koch gibt dann an, dass *Baginsky* im Kaiser und Kaiserin Friedrich Kinderkrankenhaus unter 933 Fällen von Tuberkulose bei Kindern niemals eine Darmtuberkulose ohne gleichzeitige Erkrankung der Lunge und Bronchialdrüsen gesehen habe, *Bieders* habe unter 3104 Obduktionen von tuberkulösen Kindern nur 16 Fälle von primärer Darmtuberkulose beobachtet.

Ich habe im Gegensatz dazu zahlenmässig nachgewiesen, dass die primäre Exkrankung durch den Verdauungskanal bei Kindern etwas sehr häufiges sei: Aber man darf nicht Sektionstatiken von an Tuberkulose Gestorbenen zu solchen Untersuchungen verwenden, da bei ihnen durch die ausgedehnten Veränderungen die Eingangspforte sich in der Regel nicht sicher feststellen lässt. Man muss die Sektionsbefunde von Kindern, welche an andern, besonders an Infektionskrankheiten gestorben sind, prüfen, bei denen Anfänge der Tuberkulose als Nebenefunde nicht selten sich ergeben. Ich berichtete über 714 Difterie-Fälle, bei denen 140 = 19,6 % Tuberkulose und 7,5 % primäre Tuberkulose durch die Verdauungsorgane als zufälligen Nebenefund zeigten; es hatten von den 140 Fällen von Tuberkulose 37,8 % Verdauungskanal-Tuberkulose.

Zugleich erschien ein Bericht von *Councilman Mallory* und *Pearce* aus Boston über 220 Fälle von Difterie; unter den Nebenefunden ist auch die Tuberkulose angeführt; es ergeben sich den meinen sehr nahe stehende Zahlen.

Darauf berichtete, *Baginsky* über 806 Fälle von an akuten Infektionen gestorbenen Kindern, fand ebensoviele Fälle von Tuberkulose als Nebenefunde, aber darunter nur $\frac{1}{10}$ soviele Tuberkulose Fälle durch den Verdauungskanal, als wir hatten.

*Die Häufigkeit der primären Tuberkulose-Infektion durch den
Verdauungskanal.*

	KIEL	BOSTON	BAGINSKY
Difterie-Fälle.....	714	220	806
Darunter Tuberkulosefälle..	140	35	144
= % der Difteriefälle.....	19,6	16	17,8
Darunter Tuberkulose durch die Verdauungsorgane...	53	13	6
= % der Difteriefälle.....	7,4	5,9	0,7
= % der Tuberkulosefälle..	37,8	37,1	4,1

Dieser grosse Unterschied ist nur durch mangelhafte Untersuchung bei den Sektionen zu erklären.

Die Tatsache, dass Infektion mit Tuberkulose durch den Verdauungskanal bei Kindern etwas häufiges ist, was selbstverständlich für *Koch* sehr unbequem. Auf der internationalen Tuberkulose-Konferenz zu Berlin 1902 versuchte er sie durch die höchst wunderliche Erklärung bei Seite zu schieben: «die erwähnten auffallenden Widersprüche in den statistischen Angaben über primäre Intestinaltuberculose müssen natürlich durch irgendwelche Verhältnisse bedingt sein. Oertliche Verhältnisse scheinen denselben nicht zu Grunde zu liegen, wenigstens habe ich in Bezug auf Kiel und das übrige Deutschland nichts derartiges ausfindig machen können. Es bleibt also kaum etwas anderes übrig, als die Erklärung darin zu suchen, dass das subjektive Urteil darüber, was man unter primärer Intestinaltuberkulose zu verstehen habe, noch recht unsicher ist».

Diessen Versuch eine unbequeme Tatsache bei Seite zu schieben, war umso weniger gerechtfertigt, als *R. Koch* *) das schon vor dem londoner Kongresse zu ganz anderem Zwecke veröffentlichte Material von mir erhalten hatte und sich überzeugen konnte, dass es sich um Tatsachen, nicht um subjektive Urteile handelte.

Die Frage, ob primäre Intestinaltuberkulose verliert oder nicht, gehört *wenn man die Veränderungen überhaupt sieht* zu den leichtesten und einfachsten Aufgaben bei den Sektionen. Denn es handelt sich nur um tuberkulöse Geschwüre oder Narben des Darmes, um tuberkulöse und Verkäsung und Verkalkung der Mesenterialdrüsen und um Bauch-

*) *Koch* entstellt auch meine Angaben, indem er sagt, ich hätte 37, 8 % primärer Darmtuberkulose bei den Obduktionen von tuberkulösen Kindern gefunden, während ich ausdrücklich an Tuberkulose gestorbene als ungeeignet für die Beurteilung bezeichnete.

felltuberkulose bei völligem *Freisein der Brustorgane von Tuberkulose*.

Koch führt dann weiter aus, dass an sämtliche Leiter der preussischen Universitätskliniken auf seinen Wunsch das preussische Unterrichtsministerium die Aufforderung gerichtet habe, «solche Fälle von primärer Darmtuberkulose, welche sich die Erkrankung angeblich durch den Genuss von Milch perlsüchtiger Kühe zugezogen haben», ihm zugänglich zu machen. Die gleiche Aufforderung sei an die Direktoren sämtlicher pathologischer Institute der preussischen Universitäten ergangen in Bezug auf Fälle von primärer Tuberkulose des Darmes, der Mesenterialdrüsen und des Bauchfelles, *sofern nach den Krankengeschichten oder besonderen Ermittlungen die Erkrankungen auf den Genuss perlsüchtiger Nahrung zuzurückgeführt werden müssen*».

Koch schien sich zu verwundern, dass ihm keine solche Mitteilung zugegangen ist. Doch hat sich wohl jeder, der von diesen Dingen etwas versteht, gewundert, dass *Koch* solche Mitteilungen erwartet hatte. Es kennt jeder die fast unübersteiglichen Schwierigkeiten, die gegebenen Bedingungen zu erfüllen. Die Zeit der Infektion liegt weit zurück, Nachforschungen in der Familie, in der Umgebung lassen sich nur schwer sofort anstellen. Der Nachweis, dass ein Tuberkulose-Fall auf perlsüchtige Nahrung zurückgeführt werden muss, ist wohl nie zu liefern. *Koch* ist selbst dieser Ansicht, denn er sagt (Aetiologie der Tuberkulose II S. 84): «wegen der sehr langsamen Entwicklung der Krankheit sind, wenn die ersten Symptome zu tage treten, Ort und Zeit der Infektion und damit auch die Quelle derselben gar nicht oder nur noch in unzuverlässiger Weise festzustellen».

Es handelt sich zunächst nur um die Frage, *kommen Fälle von Intestinaltuberkulose häufig vor, bei denen die Brustorgane völlig frei von Tuberkulose gefunden werden?*

Diese Frage ist zu bejahen.

Als Beweis erlaube ich mir noch anzuführen, dass unter den 234 Sektionen, welche vom 1. Januar bis Ende März 1903 in meinem Institute gemacht wurden, sich 30 Kinder von 1—14 Jahren befanden. Bei 9 von diesen 30 Kindern fand sich primäre Tuberkulose-Infektion durch den Verdauungskanal, also 30 %, während unter den 714 an Difterie gestorbenen Kindern nur 7, 4 % waren. Ich hatte bei meiner ersten Mitteilung über diese Befunde bereits ausgesprochen, dass diese Zahl als Minimal-Zahl anzusehen sei, weil sicherlich gar manche Fälle übersehen seien. Es wurde nun seit *Kochs* wunderlichem Wider-

spruch besonders genau jede Kindersektion geprüft; das Ergebnis ist diese überraschend grosse Zahl.

Es drängt sich zunächst die Frage auf, wodurch dieser gewaltige Unterschied zwischen unseren Zahlen und denen anderer Beobachtern bedingt ist. Man könnte daran denken, dass vielleicht in Berlin, woher die entgegengesetzten Zahlen hauptsächlich stammen, die Kinder entweder nicht mehr so reichlich Milch als Nahrung erhalten oder sie nur noch in abgekochtem oder sterilisiertem Zustande geniessen. Es ist das sehr unwahrscheinlich, denn der so weit verbreitete Soxhlet'sche Apparat ist gerade in der breiten Schicht der minder bemittelten Bevölkerung sicherlichein nicht übliches Küchengerät.

Weit einfacher ist die Erklärung, dass ungenügende Sorgfalt bei Ausführung der Sektionen oder ungenügende Ausbildung der Sezirenden die Ursache ist; für sie gilt dann eben auch das Wort der Bibel: «sie haben Augen und sehen nicht».

Noch ein anderer Umstand aber kommt zur Geltung. Man vergleiche ganz verschiedenes Material mit dem meinigen. Man untersuche *genau alle nicht an Tuberkulose gestorbenen Kinder und man wird sicherlich nicht hinter den meinen zurückbleibende Zahlen erhalten.*

Eine Hilfsursache für die ungenaue Sektion ist die an den meisten Orten geübte *Virchow'sche* Methode der Darmuntersuchung. Es wird bei ihr der Darm vom Mesenterium abgetrennt, dann erst aufgeschnitten, und dann durchgesehen; das Mesenterium wird dann, wie ich selbst oft genug gesehen habe, vergessen oder es wird nur ein oberflächlicher Blick darauf geworfen. Bleibt Darm und Mesenterium im Zusammenhange, und wird letzteres zuerst geprüft, so leitet oft eine leicht geschwollene, einen kleinen Käse- oder Kalkherd enthaltende Lymphdrüse auf die zugehörige Stelle im Darne und lässt hier eine Narbe oder ein kleines leicht zu übersehendes Geschwür entdecken.

Virchow's Hauptsatz, bei der Sektion möglichst wenig den Zusammenhang der Teile aufzuheben, wenn die vollständige Untersuchung auch ohne dies möglich ist, ist wie beim Darne auch an vielen anderen Punkten so wenig beachtet, dass eine gründliche Revision seiner Methode schon längst erforderlich ist.

Wenn es nun Tatsache ist, dass bei Kindern eine primäre Tuberkulose-Infektion durch den Verdauungskanal sehr häufig ist, so ist damit nicht bewiesen, dass diese Infektion durch Tuberkelbacillen von Kühen erfolgt ist.

Koch scheint ja nach dem oben s. i. citirten Satze dies anzunehmen.

Da nun ein grosser Teil der Fälle verhältnismässig geringe tuberkulose Veränderungen zeigt, so könnte man wohl zu der Meinung *Blac-*

kader (1) kommen, dass die Fütterungstuberkulose gewöhnlich leicht verlaufe. Es ist dies zuzugeben, jedoch dabei nicht zu vergessen, dass es sich genau so mit der Lungentuberkulose verhält. Denn die Zahl der Käse oder Kalk einschliessenden Spitzentuberkulosen ist in einer weit höheren Prozentzahl aller Sektionen vorhanden als die ausgeheilte oder zeitweilige zum Stillstande gekommene Intestinaltuberkulose.

Es beweist dies also nichts für eine Art von Harmlosigkeit der die primäre Intestinaltuberkulose hervorrufenden Bacillen.

Es gilt dies ebensowenig wie für die meist milde verlaufende durch Perlsuchtinfektion bedingte Hauterkrankung. Meist wird diese lokale Tuberkulose, wie in dem von mir berichteten Falle von Lupus durch Kuhmilchimpfung, welchen *Koch* in dem genannten Vortrage unbeachtet liess, durch die Behandlung zu heilen versucht. Dass sie aber keineswegs so harmlos verlaufen muss, beweist der von *Troje* (2) neuerdings mitgeteilte Fall, bei dem Rezidiv und sekundäre Erkrankung von Achsel- und infractarconlasen Lymphdrüsen nach einer lokalen Perlsuchtinfektion der Haut auftrat.

So kann auch die primäre Darmtuberkulose statt einen milden Verlauf zu nehmen, einen sehr bösartigen Charakter annehmen. Einen solchen Fall habe ich kürzlich mitgeteilt. (3)

Weshalb nicht selten eine ganz milde verlaufende Tuberkulose einen bösartigen Charakter annimmt, ist nicht sicher im einzelnen Falle festgestellt; ob die bis dahin gute normale Widerstandsfähigkeit des betreffenden durch irgend einen Umstand herabgesetzt wird, oder ob dieselben Bacillen, welche seither einen niederen Grad von Virulenz besaßen, durch irgend welche Vorgänge einen höheren Virulenz-Grad erhalten, lässt sich nur vermuten.

Ist nun die Häufigkeit der primären Intestinaltuberkulose als Tatsache festgestellt, so ist wie gesagt damit die Herkunft der Tuberkulose noch keineswegs sicher, sie kann vom Menschen, sie kann vom Rinde stammen, *Koch* neigte bei seinem Londoner Vortrage offenbar dahin, letzteres anzunehmen; man muss ihm darin zustimmen.

Wenn auch die primäre Darmtuberkulose beim Erwachsenen verhältnismässig selten ist, so ist der Darm Erwachsener nicht weniger zur Erkrankung an Tuberkulose disponirt, sobald ihm Tuberkelbacillen in reichlicher Menge zugeführt werden. Daher sehen wir bei Lungenschwindsucht so ausserordentlich häufig tuberkulose Darmge-

(1) Nach v. Hansemann, Berl. Klin. Wochenschr. 1903, N° 7 u. 8.

(2) Deutsche. med. Wochenschr. 1903, N° 11.

(3) Deutsche. med. Wochenschrift. 1902, N° 39.

schwüre. Wenn nun offenbar der Darm von Erwachsenen und Kindern gleich zur Tuberkulose disponirt ist, so müssen es andere Momente sein, welche das so überaus häufige Vorkommen der primären Infektion bei Kindern bedingen. Nur die Verschiedenheit in der Art der Ernährung vermag das zu erklären, die eben beim Kinde vorwiegend in Milch besteht.

Wenn nun *Koch* verlangt, dass dann Epidemien von Tuberkulose-Erkrankungen auftreten müssten, so ist dies eine Forderung welche in dieser Weise unberechtigt ist. *Virchow* (1) aber hat tatsächlich schon solche erwähnt; er sagt: Schon vor langer Zeit habe ich darauf aufmerksam gemacht, dass es auch ein epidemisches Vorkommen der Tuberkulose gibt. Ich wurde zu dieser Meinung veranlasst nicht sowohl durch das Studium der Lungenschwindsucht, sondern gerade durch das massenhafte Auftreten allgemeiner Miliartuberkulose und zwar in den ersten Sommermonaten!

Es ist solche Beobachtung als besonders glücklicher Zufall zu bezeichnen. Die einzelnen Individuen besitzen verschiedene Widerstandsfähigkeit, die Menge der aufgenommenen Bacillen dürfte ungleich gross sein, der Verlauf ist sehr verschieden, bei dem einen heilt die erstbefallene Stelle aus, bei anderen kommt es früher oder später zur stärkeren Verbreitung, kurz die Art des Verlaufes ist, wie jedem Arzte geläufig, so ungemein mannigfaltig, dass es verwunderlich wäre, wenn eine grössere Zahl derartiger Beobachtungen vorläge. Dabei ist noch zu berücksichtigen, dass die besonders in Betracht kommende Bevölkerung stark fluctuirt, ihre Wohnorte, ihre Aerzte ihre Milchlieferung häufig wechselt.

Iedenfalls ist es verfrüht, wenn *Koch* die gegen Verbreitung der Rindertuberkulose auf Menschen getroffenen Massregeln schon jetzt als überflüssig abschaffen will.

Davor warnen auf's entschiedenste die Versuche von *Orth*, *Fiebiger* und anderen, welche mit positivem Erfolge Menschentuberkulose auf Rinder übertragen haben; besonders aber mahnen die im grossen Massstabe von v. *Behring* vorgenommenen und schon jetzt von wichtigen Ergebnissen gekrönten Versuche zur grössten Zurückhaltung gegenüber den nicht genügend begründeten Schlussfolgerungen *Kochs*.

Schluss-Sätze:

1. Die primäre Tuberkulose-Infektion durch den Darmkanal ist bei Kindern sehr häufig.

(1) *Virchow*, die krankhaften Geschwülste. Q. S. 725.

2. Die primäre Darm-Tuberkulose kann nur eine Fütterungstuberkulose sein.

3. Eine sichere Entscheidung, ob sie durch Kuhmilch bedingt ist, ist nicht möglich; doch ist dies sehr wahrscheinlich, da Erwachsene sehr selten primär, sehr oft sekundär von Darmtuberkulose befallen werden. Der einzige Unterschied aber zwischen der Nahrung der Erwachsenen und der Kinder ist, dass letztere sich vorwiegend mit Milch nähren.

4. Die Behauptung, dass primäre Tuberkulose-Infektion durch den Darmkanal bei Kindern sehr selten sei, beruht auf mangelhafter Beobachtung.

Traduction:

1° Une affection tuberculeuse primaire par les voies digestives est assez fréquente chez les enfants.

2° Cette infection ne peut être qu'une infection alimentaire.

3° Il n'est pas certain que cette infection est due au lait de vache, mais c'est vraisemblablement, parceque les voies digestives de l'homme fait sont très rarement affectées d'une infection tuberculeuse primaire, quoiqu'elles soient fréquemment atteintes d'une infection tuberculeuse secondaire. La seule différence entre la nourriture de l'homme fait et des enfants est que ceux-ci se nourrissent de lait.

4° L'opinion que l'infection tuberculeuse primaire par les voies digestives soit rare chez les enfants, se fonde sur des observations inexactes.

ORIGEN Y NATURALEZA DE LAS ALEXINAS

por el Dr. R. TURRÓ (Barcelona).

El organismo no se defiende de las bacterias matándolas mecánicamente ó eliminándolas por sus emunctorios fisiológicos; de ellas se defiende mediante un proceso puramente químico por el cual las funde como *se funde la cera en el agua caliente*, según la comparación de Wassermann.

Ese proceso, que resuelve el cuerpo de la bacteria en materia amorfa, se llama *bacteriolisis*; la substancia ó substancias por cuya acción se efectúa, Buchner las denominó *alexinas*, nombre aceptado en los dominios de la ciencia.

La existencia de las alexinas se ha demostrado en los humores or-

gánicos, sobre todo en el suero sanguíneo y en ciertos exudados peritoneales, en los fagócitos y en los macrófagos. La escuela fagositaria que tanto ha contribuido con sus grandes descubrimientos al progreso de la ciencia, les atribuye un origen exclusivamente leucocitario por cuyo motivo las denomina *citasas*.

Desde 1898 investigo en el laboratorio de mi dirección el origen y naturaleza de estas substancias protectoras del organismo. En mi primera Memoria (1) las estudio en el plasma sanguíneo, purgado de suero, previamente digerido por la tripxina, sentando primero que su potencia bacteriolítica es incomparablemente superior á la del suero; segundo, que su actividad alcanza su *máximum* entre los 35° y 40° c. en un medio alcalino.

A fines de 1901, en mi segunda Memoria (2), consigno que las alexinas existen en la glándula tiroidea, en el jugo muscular, epitelio renal y en los huevos de gallina. En un trabajo complementario publicado un año más tarde, las descubro en las cápsulas suprarrenales bazo, hígado y ganglios linfáticos. (3).

Machacadas las glándulas tiroides y prensada la pulpa se obtiene por filtración un jugo transparente, rojo, fácilmente oxidable y que no se coagula espontáneamente. Cada gramo de este jugo fresco es capaz de digerir á la temperatura de 37° c. 0,25 gr. de *B. Anthracis* de un día de fecha raspados de la gelosa, en el espacio de dos á tres días. El producto de esa digestión es un residuo amorfo, de color gris, de consistencia mucilaginoso que precipita al fondo del tubo, diferenciándose del jugo tiroideo de color rosado que flota encima.

El *B. Proteus vulgaris*, el *Bacterium coli commune*, el *B. Ebheri*, *Subtilis*, etc., son también digeridos por las alexinas del jugo tiroideo; en cambio el *B. Klebs-Loeffler* resiste mucho más á su acción, y hay además varias especies bacilares y de *coccus* sobre las que las alexinas tiroideas no ejercen ninguna acción y aun algunas anulan su actividad sobre especies que sin ellas digieren maravillosamente.

El ensayo del jugo muscular fresco revela la existencia de alexinas que atacan un gran número de especies bacterianas.

Del bazo, hígado, riñones, ganglios y cápsulas suprarrenales, se obtienen jugos que se coagulan espontáneamente y con gran rapidez; sus alexinas en ese estado son inactivas. El procedimiento que hay que aplicar para demostrar su existencia, es el siguiente: se toma el

(1) Centralbet. F. Bakt, etc. Abt. 1. B. D. XXVIII. 1900, p. 173 — Revista trimestral. Madrid, 1900.

(2) Centralbt. F. Bakt, etc. XXXII. B. D. núm. 2. *Bakterienverdaung*.

(3) *Digestion des bacteries*. Rev. Veterinaria núm. 12. 1902.

bazo, por ejemplo, de un buey ó de un carnero recién sacrificado, se hidrotomiza por medio de una corriente de agua destilada, se le desenfunda, se machaca hasta reducirlo á pulpa fina, se le añade luego las tres cuartas partes de su peso de agua destilada al 2 por 100 de fluoruro sódico y se deja macerar unas cuantas horas en el vacío. Las alexinas esplénicas son solubles en el agua destilada, adicionada ó no de fluoruro sódico, y lo son también en el agua salada al 1 por 100, bien así como la pepsina de la mucosa gástrica lo es en el agua acidulada. Ensayado el líquido de maceración del bazo con raspados de cultivos de *B. Anthracis* de un día, los digiere en el espacio de veinticuatro horas; más activa todavía resulta la maceración de ganglios linfáticos y la de las cápsulas suprarrenales.

Mi discípulo el Dr. Lleó y Morera ha demostrado con los mismos procedimientos que las alexinas existen también en la médula de los huesos y en la substancia nerviosa.

En los animales de sangre fría pueden obtenerse los mismos resultados que hemos apuntado respecto de los de sangre caliente.

A la vista de hechos tan elocuentes no es posible sostener que las alexinas sean exclusivamente citasas, pues las hay indudablemente de origen esplénico, renal, hepático, etc. Su origen celular nos parece bien demostrado; su existencia en el *serum* y en ciertos exudados, es tan natural como lo es que las encontremos solubles en el agua de maceración de nuestros experimentos.

La materia orgánica viva es una fuente inagotable de alexinas, basta para demostrar esa tesis hallar un medio en que se hagan solubles y puedan revelar su actividad. El *vitellus* del huevo de gallina mezclado con *B. Anthracis* no ejerce sobre él acción ostensible; todo lo más lo granula sin digerirlo. Disuelta ó emulsionada la materia vitelina en agua destilada ó salada, tampoco acusa ninguna acción bacteriolítica; mas si una mínima porción de substancia vitelina se mezcla con clara de huevo, que parece constituir su disolvente natural, al cabo de unos días acusa una potencia bacteriolítica tan extraordinaria que en menos de veinticuatro horas digiere la mitad de su peso de *B. Anthracis*. Indudablemente las alexinas preexistían en el *vitellus*; ha bastado hacerlas solubles para que revelasen su actividad. De la misma manera, agotar químicamente un plasma orgánico de toda la alexina que es capaz de suministrar, tal vez sea imposible; mas esta alexina será inactiva ó potencial mientras no pase al estado soluble.

No existe una alexina sino varias, según el plasma orgánico que las elabora. Esa diferenciación la comprobaremos por sus efectos: así la

alexina vitelina que digiere admirablemente el *B. Anthracis*, el *B. Ebheri*, *Bacterium coli*, etc., no tiene acción sobre el bacilo de la difteria ni sobre el *Streptococcus*; en cambio el jugo tiroideo ataca á uno y otro.

El *B. Virgula* de Koch bajo la acción de la substancia vitelina soluble toma instantáneamente la forma globular y luego queda inactiva por coagularse en presencia de esta bacteria. Así también las citasas que funden al *staphilococcus*, no ejercen ninguna acción sobre el *gonococcus* que en el seno del leucocito prolifera como en su medio natural de cultivo.

Tal es, en su más vasta síntesis, el origen que cabe señalar á las alexinas. ¿Cuál es su naturaleza? ¿Mediante qué mecanismo transforman el cuerpo de la bacteria en materia amorfa ó soluble?

Cuando mezclamos *B. Anthracis* con alexinas vitelinas solubles, observamos al cabo de unas cuantas horas que los filamentos bacilares se hinchan ó infartan de un modo comparable á la fibrina en la solución clorhidropéptica. Esa modificación es de naturaleza química pues los bacilos pierden la aptitud de retener el color básico tratados por el método de Gram; una vez desteñidos por el alcohol se impregnan de eosina con tanta mayor intensidad cuanto menos avanzado esté el proceso de su digestión. El infarto bacilar y la pérdida de su aptitud para retener el color básico, denuncian una hidrólisis previa en el seno del protoplasma, y desde este punto de vista el modo de obrar de las alexinas se nos aparece *encimas hidrolizantes*, es decir, como cimasas que acumulan en los espacios intermoleculares una gran cantidad de agua.

Cuando las alexinas son poco solubles ó escasamente difusibles, no penetran el cuerpo bacilar en la totalidad de su masa, sino que lo atacan solo por la superficie de contacto. Hágase un corte en el bazo y depositése *B. Anthracis*; antes de los cinco minutos se encontrarán estos bacilos rodeados de un envoltente hialino y transparente enorme que contiene el cuerpo bacteriano en su centro á modo de un estuche ó cápsula. El proceso de esa bacteriolisis inicial no progresa, sino que se detiene en este punto porque el humor esplénico se coagula y queda inactivo. Generalmente el jugo tiroideo digiere los bacilos empezando por capsularlos, capsulación que va aumentando á expensas del protoplasma bacilar hasta que desaparece completamente. También las cápsulas acaban por desaparecer. Esa bacteriolisis acusa una difusibilidad imperfecta de los encimas bacteriolíticos—alexinas—del jugo tiroideo. Basta añadir una pequeñísima porción de grasa á dicho jugo que, atacada por la lipasa, es desdoblado en glicerina y ácidos grasos, para hacer más difusibles las alexinas, y obser-

varemos entonces que atacan y funden en *bloque* el protoplasma bacilar sin capsularlo. En uno y otro caso el proceso bacteriolítico es idéntico; una y otra forma de digestión revelan solo un grado mayor ó menor de difusibilidad de los encimas. En el fondo no se trata más que de una hidrólisis. En efecto: si estendemos sobre dos porta-objetos bacilos capsulados y los transportamos á la estufa, uno en la cámara húmeda y otro en un desecador al ácido sulfúrico, al cabo de unas cuantas horas observaremos que en el primero las cápsulas se han conservado y aun se agrandaron, mientras que el porta-objetos del desecador han desaparecido y el protoplasma bacilar se presenta granulado por la gran deshidratación que ha sufrido consecutiva á la evaporación. Con lo que se ve que, así el infarto bacilar como su capsulación, son, en suma, debidos á la acumulación progresiva de agua en los espacios intermoleculares de su substancia protoplasmática.

Los hechos que acabamos de apuntar en esta comunicación, resultado de laboriosas investigaciones proseguidas desde cuatro años, nos permiten sentar las siguientes conclusiones:

1.^a Las alexinas son sustancias que actúan sobre el protoplasma bacteriano hasta resolverlo en materia amorfa ó soluble. El proceso de esta resolución se llama *bacteriolisis*.

2.^a Las alexinas proceden de los plasmas celulares que las elaboran; las que proceden de los fagocitos y macrófagos, se denominan citasas.

3.^a Las propiedades de las alexinas son diferenciables, según los plasmas celulares que las elaboran. Unas son activas sobre ciertas especies bacterianas y otras son inactivas.

4.^a Las alexinas cuya actividad hasta hoy he podido comprobar experimentalmente, son las de la glándula tiroides, cápsulas suprarrenales, epitelio cortical del riñón, ganglios linfáticos, tejidos muscular, esplénico y hepático, y las de la yema de los huevos de gallina hechos solubles en la clara de los mismos.

5.^a Por su naturaleza química, las alexinas son encimas que digieren las bacterias mediante una hidrólisis progresiva.

La concepción de las alexinas, tal como resulta de mis investigaciones, nos muestra los poderosos medios con que cuenta el organismo para defenderse de la infección. Los plasmas celulares son capaces de elaborar y desintegrar de sí en los humores una cantidad de alexinas verdaderamente inagotable; de una pequeña porción de tejido esplénico, por ejemplo, es posible obtener encimas bacteriolíticas capaces de digerir veinte ó treinta veces su peso de *B. Anthraxis*; mas también esos encimas pueden ser potenciales y quedar inactivos si

por los medios adecuados no se hacen solubles y difusibles en los humores. La investigación del mecanismo íntimo, mediante el cual se elaboran en el seno del plasma celular las alexinas y adquieren fuerza expansiva que los difunda fácilmente á través del organismo, nos dará la clave del mecanismo de la inmunidad natural, problema obscuro, complejo, impenetrable casi como un misterio profundo, del que solo conocemos algunos cabos sueltos por más que abriguemos la ilusión de que en su solución hemos avanzado mucho en esta última década. El proceso de la inmunidad natural está íntimamente ligado con el proceso de la nutrición de la célula en su doble fase de asimilación y desasimilación.

«LA PIROPLASMOSE BOVINE.

Nouvelles recherches et observations sur la multiplicité des parasites de la piroplasmose bovine, leur évolution, la transmission naturelle de la maladie et sur la vaccination»

par Mr. J. LIGNIERES (Buenos Aires).

En décembre 1900, j'ai proposé le nom de Piroplasmose pour toutes les affections déterminées par des hématozoaires intra-globulaires analogues au parasite de l'hémoglobinurie du bœuf (Babes) ou de la Fièvre du Texas (Smith et Kilborne). Les piroplasmoses bovine, ovine, équine et canine actuellement connues sont déterminées par des parasites dont la parenté est évidente, mais qui, cependant, représentent des variétés, ou même de espèces distinctes.

Multiplicité des parasites dans la Piroplasmose bovine.

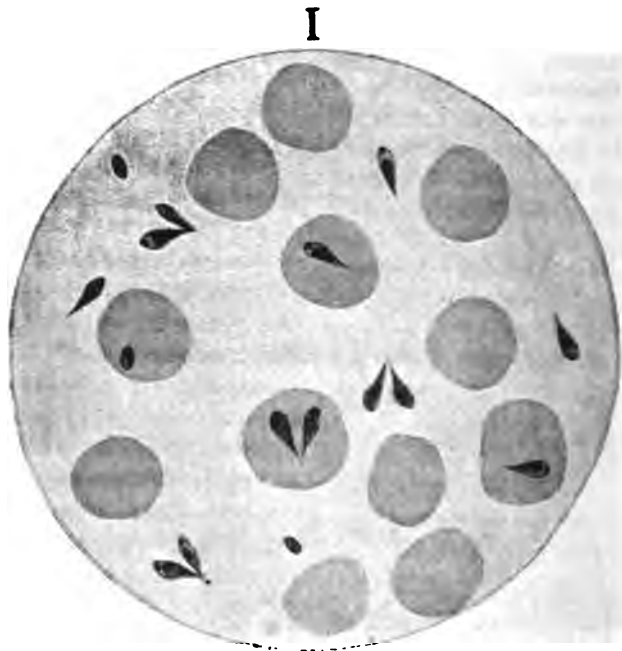
Bien mieux, dans la Piroplasmose bovine on constate aussi une multiplicité des parasites.

Dès mes premières recherches en 1898, j'avais distingué dans la République Argentine, deux formes de Piroplasmose bovine (Tristezza): une forme typique et una forme atypique.

En 1900, dans un premier essai d'étude comparée des Piroplasmoses bovines rencontrées dans les différents pays, je faisais remarquer l'existence de types différents et démontrais même expérimentalement que les animaux vaccinés contre la maladie que j'avais trouvée en

en France, ne l'étaient pas contre l'un des parasites de la République Argentine (1).

Cette question de la pluralité des parasites dans la piroplasmose



bovine (2) est de la plus haute importance dans la pratique de la vaccination artificielle, aussi ai-je apporté tous mes efforts à son éclaircissement.

Le 1.^o juin 1901, j'ai publié dans le *Boletín de Agricultura y Ganadería*, puis plus tard dans le *Recueil de Médecine Vétérinaire*, le résultat de recherches expérimentales qui prouvent de la façon la plus évidente l'existence de plusieurs variétés de parasites dans la Piroplasmose bovine argentine, Ainsi, j'ai isolé par inoculations successives un parasite A, qui après 5 à 7 jours d'incubation, détermine régulièrement la maladie avec hyperthermie, urine rouge, nombreux piroplasma fusiformes et bigéminés dans les globules, visibles dès le début du mal (Fig. I). L'évolution de cette forme est de 5 à 8 jours; elle détermine une anémie pernicieuse extrêmement grave et rapide et la

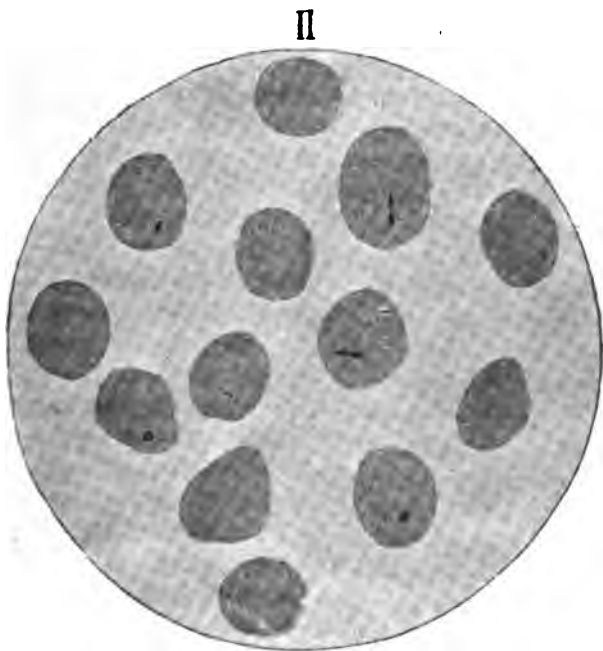
(1) Bulletin de la Société Cle. de Médecine Vétérinaire. Décembre 1900.

(2) Il est bien probable qu'il en est de même pour les autres piroplasmoses.

mort dans la moitié des cas environ. La guérison, lorsqu'elle se produit, est suivie d'une convalescence assez courte; elle laisse l'organisme parfaitement réfractaire contre l'inoculation du même type de parasite.

Au contraire, une autre variété de piroplasma C isolée par inoculations successives des animaux vaccinés contre la forme A, montre des qualités nettement distinctes: La période d'incubation est toujours plus longue—8 à 12 jours—et la durée de la maladie dont la marche peut être insidieuse, est également beaucoup plus longue; elle dure jusqu'à 3 semaines et plus.

L'hyperthermie est toujours très élevée, mais l'apparition de l'hémoglobinurie est tout-à-fait rare et se produit alors seulement à

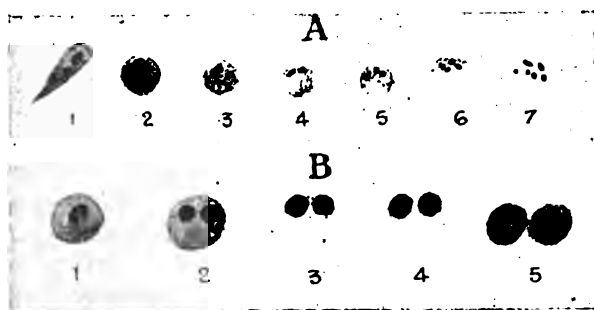


l'approche de la mort. A aucun moment on ne constate une anémie pernicieuse rapide et importante. L'examen du sang est très souvent négatif, ou montre quelques très rares parasites remarquablement petits et le plus souvent sphériques, (fig. II). La mort se produit dans

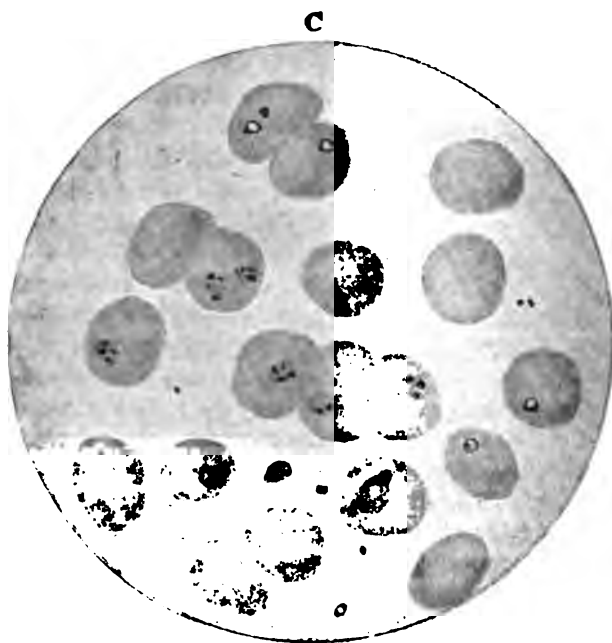
le $\frac{8}{10}$ des cas environ et lorsque les malades guérissent, ils ne se ré-

tablissent que très lentement (1). L'immunité suit aussi une première atteinte, mais les rechutes ne sont pas rares.

Si maintenant nous comparons l'immunité dans les deux cas, nous



voyons que les animaux vaccinés contre la seconde forme C le sont également contre la première A; mais, les animaux immunisés contre



celle-ci, puis inoculés avec la seconde forme C, prennent très bien la maladie et peuvent en mourir.

(1) Il n'est pas question ici des formes avortées.

De même, quand on inocule en même temps les deux formes, la forme A évolue d'abord et si l'animal n'en meurt pas, la forme C évolue à son tour d'une façon bien distincte; dans ce cas elle est presque toujours mortelle.

Les caractères différentiels que je viens de signaler sont constants et n'ont rien à faire avec la question de virulence, d'ailleurs, depuis plus de deux ans que j'inocule les formes A et C, je les ai vu conserver leurs caractères distincts.

Tout dernièrement, j'ai eu le plaisir de voir aussi constater ailleurs l'existence de deux variétés bien différentes de piroplasmose bovine. Dans une lettre datée du 24 janvier 1903 et accompagnée de nombreuses préparations microscopiques, Mr. Theiler, le réputé vétérinaire en chef du Transvaal, m'apprend qu'il a découvert dans le Transvaal, deux espèces de piroplasmose bovine (Redwater) qui se présentent sous des caractères très différents l'une de l'autre.

La Redwater ordinaire du Transvaal est déterminée par un *Piroplasma bigeminum* classique et fait une affection du même type que notre exemple A.

L'autre qui a été transportée au Transvaal de la côte del'Est et a déjà ravagé le bétail de la Rhodésie d'où le nom de Rhodesian Redwater, atteint maintenant le Transvaal. Elle est produite par des parasites tout à fait distincts (Voyez plus loin la fig. F) qui tuent parfaitement les animaux vaccinés contre la Redwater ordinaire.

Cette Rhodesian Redwater est aussi différente de notre forme C.

Evolution.—Dans mon premier travail sur la Piroplasmose bovine, ainsi qu'au dernier Congrès International de Médecine à Paris, j'ai soutenu pour le *Piroplasma bigeminum*, une évolution complètement distincte de celles qui avaient été indiquées jusque là.

Les figures A et B rappellent ce que je défendais alors.

Dans la fig. A nous voyons la forme en poire typique prendre la forme ronde, dans laquelle le point chromatique (karyosome pour les uns, noyau pour d'autres), se multiplier par division, soit dans le parasite lui-même, soit en dehors (7) de façon à former ce que j'appelle des corpuscules germes. Cette évolution est lente, on la voit se produire surtout dans le sang conservé et notamment dans le sang que contient l'estomac de la tique. Ces corpuscules germes son aussi pour moi des formes de résistance.

La fig. B nous montre une évolution rapide obtenue exceptionnellement dans du sérum hémoglobinémiq. placé à l'étuve à 37°: c'est une véritable culture dans laquelle le corpuscule germe se divise et se

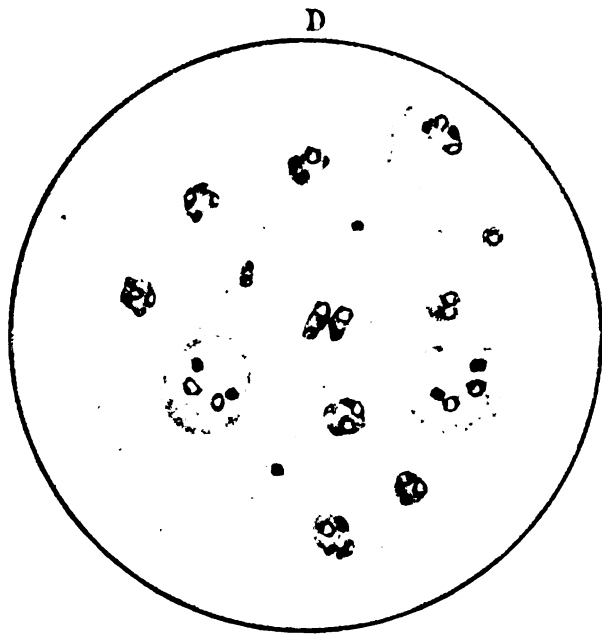
développe pour donner très vite de nouveaux hématozoaires ronds (5), tandis que le protoplasma du parasite-mère se détruit.

Si cette manière d'interpréter des faits était juste, je devais retrouver dans l'organisme infecté des preuves de cette évolution et de la qualité des corpuscules germes.

C'est, en effet, ce qui s'est produit.

Dans le sang, surtout celui qui est resté dans les vaisseaux quelque temps après la mort ou qui a été conservé 2 ou 3 jours à la glacière, on colore par le Laveran ou le Romanowsky un protoplasma plus ou moins riche en corpuscules germes, (fig. C); on trouve aussi de ces germes en dehors des globules: ils sont constitués par des corpuscules très petits, complètement colorés comme la chromatine. Ces corpuscules se multiplient très nettement par allongement et division directe. C'est bien la formation des corpuscules germes que nous figurions, (fig. A).

Mais on peut voir évoluer plus avant les corpuscules germes dans l'organisme même, comme nous l'avons fait fidèlement reproduire, (fig. 1), laquelle représente une préparation de rein dans la forme C



atypique. On y voit les piroplasma dans les globules; mais la plupart sont libres et plus ou moins ronds.

Dans le protoplasma de ces hématozoaires, les corpuscules germes se multiplient d'habitude par deux; cependant il en est où on en compte 3 ou 5.

S'il y en a 4 par exemple, deux sont pleins et colorés d'une façon uniforme, tandis que les deux autres ont une zone claire centrale. Je ne saurais affirmer d'une façon absolument sûre si ces deux variétés de corpuscules ont des qualités identiques; mais toutes mes observations semblent bien m'indiquer que les éléments pourvus d'une zone claire représentent la première évolution du corpuscule germe vers le jeune hématozoaire rond. Au contraire, le corpuscule germe plein et fortement coloré continue à se multiplier par scissiparité; c'est la véritable forme de multiplication.

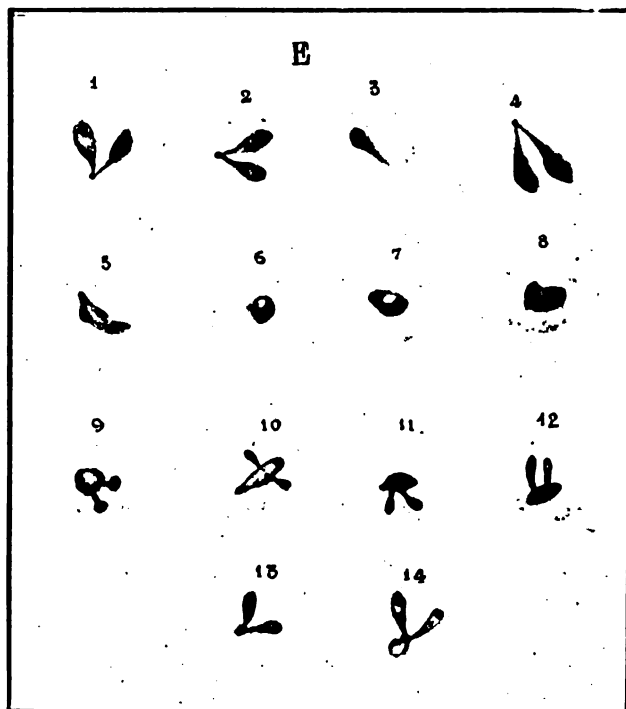
Cette formation endogène des jeunes hématozoaires du *Piroplasma bigeminum* est un fait bien positif; par contre, jamais il ne se produit de division du protoplasma de l'hématozoaire-mère ou primitif; ce protoplasma se détruit purement et simplement. Si les petites formes rondes qu'on rencontre dans les organes, notamment la rate, se divisent bien par scissiparité, c'est qu'elles ne sont en réalité que du protoplasma des corpuscules germes.

Pour moi, l'infection des globules qui a lieu surtout dans les organes ou les tissus, (1) se fait par les corpuscules germes; ceux-ci peuvent, après leur introduction dans les globules, continuer leur division commencée ou ébauchée, et former ainsi en se développant ensuite l'aspect bigeminé. Et en effet, on rencontre parfois, dans des globules et même dans le sang de la grande circulation, de ces corpuscules uniques ou doubles qu'on ne peut reconnaître comme hématozoaires qu'après avoir acquis une certaine expérience. Par contre, dans la Rhodesian Redwater du Sud-Afrique, les globules de la jugulaire sont régulièrement infectés par de nombreux corpuscules germes qui prennent souvent, l'aspect bacillaire (Fig. F.) A côté de formes rondes ou même pyriformes typiques mais plutôt rares, on trouve les corpuscules germes nombreux qui se divisent par scissiparité. Ce sont ces corpuscules que R. Koch a signalés le premier justement en Sud-Afrique et qu'il regardait alors comme pouvant constituer la forme jeune du parasite.

Aujourd'hui, après examen des préparations, je puis confirmer pleinement cette hypothèse tout en trouvant dans cette variété de Piroplasmose bovine, non seulement une nouvelle preuve de l'existence des corpuscules germes et de leur multiplication par division, mais encore leur propriété d'infecter les globules sous cette forme avec

(1) La forme C, nous en fournit une preuve absolue.

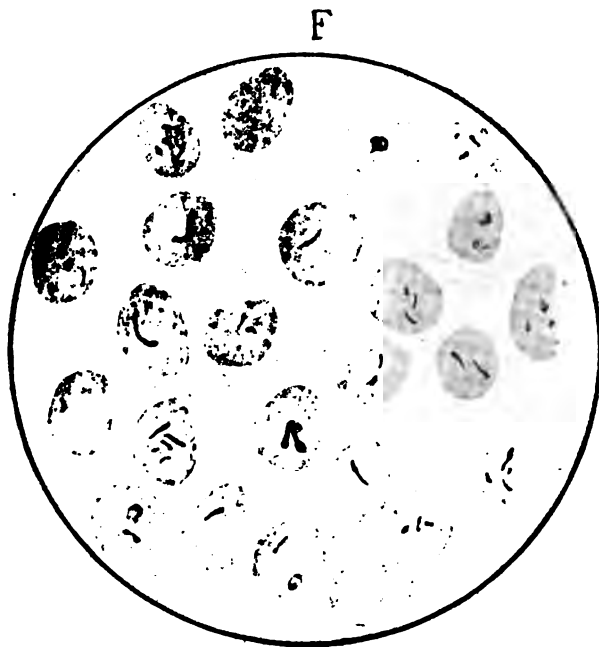
tendance à la conserver au lieu de prendre rapidement la forme ronde ou pyriforme normale. Il est important de noter aussi qu'on trouve dans les préparations de cette Redwater, tous les intermédiaires entre les corpuscules germes et les formes typiques normale.



Si l'on veut encore des preuves concernant la nature des corpuscules germes, on les peut trouver dans l'examen même du sang infecté de la forme A, au début de la grande poussée d'invasion des globules par les Piroplasma. Dans la fig. E colorée au Laveran, j'ai fait dessiner des formes normales 1, 2, 3, 4, et des formes plus ou moins rondes en 5, 6, 7 et 8 avec leurs corpuscules germes. Les figures 9 à 14 montrent des hématozoaires dans lesquels les corpuscules ont germé avant la complète évolution du parasite primitif. Il ne s'agit pas de prolongements protoplasmiques, mais bien de jeunes piroplasma complets avec leur substance chromatique destinée à faire plus tard les corpuscules germes.

Je n'ai pas besoin d'insister sur l'importance de cette détermina-

tion du rôle de la substance chromatique des Piroplasma; on voit qu'elle est tout autre de ce qu'on croyait jusqu'ici.



Transmission naturelle de la Piroplasmose bovine. Variétés dans le pouvoir infectant de la tique.

Nous savons depuis Smith et Kilborne le rôle des ixodes ou tiques dans la transmission des Piroplasmoses. Mais, puisque les tiques ne sont que des intermédiaires entre les Piroplasma et les bovidés, j'ai voulu voir si on rencontre même dans les milieux infectés, des tiques indemnes. J'ai déjà signalé antérieurement la possibilité de trouver des tiques infectées sur des animaux sains en apparence; on ne peut donc pas se fier absolument à l'état de santé apparent des bovins pour en déduire si les tiques qu'ils hébergent sont ou non infectées. Cependant, en recueillant ces tiques pour les faire pondre et obtenir les larves, on constate assez fréquemment que celles-ci sont indemnes de Piroplasma. En effet, elles peuvent impunément vivre et se développer complètement sur des bovidés sensibles sans les infecter et quand après deux ou trois mois ces animaux sont éprouvés soit par des tiques

infectées, soit par une simple inoculation souscutanée de sang virulent, ils prennent la maladie comme les témoins.

Par contre, ces mêmes tiques inoffensives s'infectent et transmettent cette infection à leurs larves dès qu'elles se sont développées sur un animal atteint de Piroplasmose. Non seulement les tiques sont parfois infectantes, mais leur degré d'infection peut aussi être extrêmement variable.

Souvent, la même espèce de tiques inocule seulement une variété de Piroplasma, mais cette variété peut être plus ou moins redoutable (forme A, forme C ou forme X...); ou bien encore, comme je l'ai constaté, elles inoculent *en même temps* plusieurs de ces variétés. Ce sont évidemment les cas les plus graves.

Ces variations dans la qualité de l'infection des tiques étaient restées inconnues jusqu'ici; elles nous expliquent bien pourquoi les animaux qui vivent en parfaite santé dans une localité infectée peuvent être malades et mourir de Piroplasmose lorsqu'on les amène dans d'autres champs éloignés, également infectés et où ils trouvent une autre variété de Piroplasma. On voit aussi comment l'envahissement brusque d'une région par un nouveau Piroplasma (1), peut faire de véritables épidémies très meurtrières sur un bétail qui n'avait eu affaire jusque là qu'à une forme de Piroplasma.

Je veux signaler maintenant un fait évidemment rare, puisque je l'ai constaté seulement 3 fois en 4 ans, à savoir la possibilité de la transmission naturelle de la Piroplasmose bovine par un intermédiaire autre que la tique.

Je ne peux pas aujourd'hui affirmer quel est cet intermédiaire, mais j'ai constaté dans mon hôpital et dans des conditions de certitude absolue, l'infection de bovins provenant de localités indemnes de Piroplasmose, qui n'avaient reçu ni inoculation ni tiques. Si celles-ci avaient pu échapper à mon examen et à celui de mes assistants, au moment de l'apparition du mal, elles ne pouvaient passer inaperçues plus tard, au moment de leur maturité. Or, à aucun moment les examens les plus minutieux n'ont pu faire découvrir même la trace de tiques.

On peut admettre que parfois et d'une façon toute exceptionnelle, les Stomoxes par exemple qui vont des malades sur les animaux sains, peuvent inoculer la maladie; cependant, cette hypothèse me paraît peu probable. D'autre part, j'ai constaté ces faits anormaux de contagion à des époques coïncidant assez bien avec l'apparition de gros moustiques que je me propose d'étudier à la première occasion. Il n'est pas

(1) Introduction d'animaux venant d'une autre région infectée.

sans intérêt de dire qu'en même temps et dans le même hôpital, j'ai aussi constaté la transmission naturelle du Nagand à un cheval indemne de cette affection.

Vaccination. Dans la mise en pratique de toute nouvelle méthode d'immunisation, les résultats peuvent être compromis par une foule d'obstacles souvent impossibles à prévoir.

C'est pourquoi il me paraît toujours plus sage de ne donner le détail d'une nouvelle méthode qu' alors que celle-ci a fait ses preuves dans l'application.

Je me félicite particulièrement aujourd'hui de ma réserve lors de ma première communication, car dans le cas contraire, une grande partie des expérimentateurs se seraient heurtés aux obstacles que j'ai moi-même rencontrés, et cela au détriment de la méthode elle-même, qui cependant reste excellente. Je ne me départirai pas de cette prudence et seulement lorsque l'application pratique de ma vaccination aura fait partout ses preuves, je me croirais en droit de publier en détail mon mode d'atténuation. Cependant, en attendant, il me semble intéressant d'indiquer les étapes successivement parcourues.

Le premier obstacle auquel je me suis heurté a été justement causé par l'existence des variétés de *Piroplasma* chez les bovidés. Pour surmonter cette difficulté, j'ai fait des vaccins polyvalents contenant le plus grand nombre possible de variétés de *Piroplasma*.

Pour les animaux ordinaires, je fais deux injections à 10 jours d'intervalle; l'une d'elles est faite dans la veine et l'autre sous la peau. Les animaux plus fins, beaucoup plus sensibles, reçoivent trois injections, dont deux sous la peau et de virulence progressive.

Cette modification du vaccin a amélioré et généralisé considérablement son efficacité, mais j'ai rencontré de nouvelles difficultés. Par exemple, j'ai constaté qu' il était absolument important d'attendre au moins un mois après la dernière injection avant d'envoyer les vaccinés dans les régions infectées.

C'est qu' en effet, nous avons affaire à des parasites différents des bactéries, qui évoluent parfois très tardivement ou qui récidivent quelquefois, de sorte que l'immunité ne s'établit pas toujours avec rapidité.

De même, il faut éviter avec le plus grand soin d'envoyer les animaux vaccinés dans les zones infectées, pendant les fortes chaleurs. En effet, dans ce cas, la température élevée déprime l'organisme en agissant sur lui à la façon de la peste bovine (Nicolle et Adyl Bay), ou d'autres microbes (Lignières) pour réveiller l'infection piroplasmique latente et déterminer une nouvelle attaque toujours grave dans les

conditions de milieu où se trouvent placés les animaux récemment vaccinés. Ceux-ci, surtout quand ils sont de race fine, doivent être envoyés dans les champs contaminés, en automne ou mieux encore en hiver de façon que leur acclimatement puisse se faire sans difficultés.

Enfin, il faut bien savoir que les vaccins, à moins d'être polyvalents, peuvent être aussi variés que l'on rencontre de formes différentes de Piroplasmose; je dis peuvent, parceque souvent aussi la plus forte vaccine contre la plus faible.

En tout cas, on ne peut affirmer à l'avance que l'immunité acquise avec le parasite rencontré dans une région ou dans un pays, sera valable pour une autre localité ou un autre pays; l'expérience seule peut le démontrer. On a toujours la ressource de faire du vaccin avec le virus même de la localité où on veut l'appliquer.

Aujourd'hui, la vaccination est sans danger; elle permet d'immuniser pour plus d'une année les reproducteurs les plus purs. D'ailleurs, nous avons la pratique de plusieurs centaines de ces vaccinations sur des animaux dont la valeur atteignait 10, 15 et jusqu' à 20 mille francs.

Voilà où nous en sommes maintenant. Si les résultats obtenus pour certaines contrées sont si favorables, que la question paraît être résolue il me reste cependant à vérifier l'efficacité de ma méthode dans le plus grand nombre possible de pays où sévit la Piroplasmose bovine. L'exécution de cette dernière et si importante étape est déjà entrée dans la voie de l'exécution.

Conclusions.

1.° Il existe plusieurs variétés de parasites de la Piroplasmose bovine ayant des caractères cliniques microscopiques différents et des propriétés vaccinales distinctes.

2.° L'évolution du piroplasma bigeminum est différente de ce qu' on a indiqué jusqu' ici. Il n'y a jamais division du protoplasma de l'hématozoaire mère; ce qu' on appelle noyau ou karyosome représente un corpuscule germe chargé de la multiplication des parasites.

3.° Les tiques ont des qualités infectantes variées. La contamination *naturelle* de la Piroplasmose peut se faire exceptionnellement sans l'intermédiaire des tiques.

4.° La vaccination doit se faire avec des vaccins polyvalents.

CONTRIBUTIÓN A L'ETUDE. A LA CLASIFICACIÓN ET A LA NÓMENCLATURE DES AFFECTIONS CONNUES SOUS LE NÓM D'ACTINOMYCOSE

par MM. J. LIGNIÈRES et G. SPITZ (Buenos Aires).

Depuis bientôt trois ans, nous poursuivons systématiquement, surtout chez le bœuf, l'étude comparée des différentes affections que la clinique et même l'examen microscopique sommaire rangeaient parmi les affections à actinomycose.

Nous avons été surpris, dès le début, de constater des différences radicales dans la nature des parasites capables de produire des lésions actinomycosiques.

En dehors de l'Actinomycose classique à *Streptothrix*, nous avons trouvé quatre autres formes distinctes d'actinomycose. L'étude de deux de ces dernières est terminée et l'une d'elles, l'actinobacillose est même publiée depuis plus d'un an (1).

Notre mémoire sur l'actinobacillose contient des considérations générales sur l'actinomycose qui nous ont été inspirées par nos propres recherches et par l'étude comparée des actinomycoses ou pseudo-actinomycoses déjà connues.

Nos prochaines publications viendront encore à l'appui de nos premières conclusions; mais dès aujourd'hui, nous voulons donner dans ce Congrès un résumé d'ensemble de nos travaux.

Pour faire connaître la thèse que nous soutenons depuis notre publication sur l'actinobacillose, nous devons, tout d'abord, reproduire à peu près textuellement le chapitre V intitulé: «Considérations et observations critiques sur la classification des actinomycoses».

Voici ce chapitre:

Après l'étude presque simultanée d'un parasite à massues rayonnées par Rivolta, Perroncito et Bollinger, le savant botaniste Harz qui le regarde comme un parasite de nature cryptogamique, lui donne le nom d'actinomyces.

Pendant longtemps, l'unicité de l'actinomycose n'est point discu-

(1) Actinobacillose. *Revista de la Sociedad Médica Argentina* n. 53 Enero, Febrero 1902. Contribución al estudio de las afecciones conocidas bajo el nombre de actinomicosis. *Boletín de Agricultura y Ganadería*, 1.º de Marzo de 1902.

L'Actinobacillose. *Bulletin de la Société Centrale de Médecine Vétérinaire*. Pag. 487. 1902.

tée, et le seul élément dont on dispose pour établir avec certitude le diagnostic de cette maladie, c'est la présence, dans les lésions, de grains avec des massues plus ou moins radieés.

Cependant, après les études minutieuses d'Israël et de Boström, on ne tarde pas à attacher beaucoup d'importance à la partie microbienne centrale, constituée par des filaments dichotomisés qui sont cultivés et classés dans le genre *cladothrix* pour les uns, *streptothrix* pour les autres.

Mais bientôt, des recherches nouvelles font connaître des affections ayant cliniquement et même histologiquement les caractères de l'actinomycose classique, avec des touffes de streptothrix dépourvues de massues.

La confusion augmente encore avec la découverte de grains munis de massues typiques, mais sans filaments ramifiés.

C'est alors que l'on considère comme secondaire, la présence des éléments renflés en massues, tandis que l'existence des filaments dichotomisés devient du coup le point capital, la pierre de touche du diagnostic.

On range dans l'actinomycose vraie toutes les affections caractérisées par la présence de grains formés d'une partie centrale filamenteuse, à streptothrix, avec renflements périphériques. Pour les autres, on crée des variétés d'actinomycose et le groupe des pseudo-actinomycoses.

Bientôt même, sous l'influence de Gaspérinè, Lachner, Hugo Marx, Lubarsch, E. Lévag (1), *les streptothrix ou plus généralement tous les microbes capables de pousser naturellement ou artificiellement en filaments dichotomisés*, sont rapprochés et groupés sous le nom d'actinomyces. Le mot actinomyces devient alors synonyme de streptothrix et la présence de filaments ou de simples bacilles ramifiés constitue la condition *nécessaire et suffisante* pour diagnostiquer l'actinomycose.

C'est ainsi que des streptothrix, qui ne font jamais de massues, sont classés parmi les actinomyces, tandis qu'on refuse la désignation d'actinomycose à des maladies cliniquement identiques, dont les agents spécifiques forment des renflements en massues typiques, mais pas de filaments dichotomisés.

Ces contradictions avec la conception primitive de l'actinomycose ne paraissent pas avoir arrêté les observateurs.

Par contre, dans ces dernières années, plusieurs auteurs, notam-

(1) Voyez notre bibliographie de l'Actinebacilliose.

ment Doyen (1), Coppen Jones (2), Berestnew (3), et Silberschmidt (4) ont parfaitement reconnu l'impossibilité d'accepter l'unicité des Actinomycoses même à streptothrix, défendue dans le grand travail de Boström (5).

Mais le point sur lequel nous désirons particulièrement attirer l'attention, c'est que, partisans et adversaires de l'unicité de l'actinomycose semblent bien avoir généralement rapproché, apparenté même, les parasites capables, soit de faire des massues, soit surtout de pousser en filaments dichotomisés.

Examinons donc maintenant quelle valeur on doit accorder au point de vue de la classification des actinomycoses, d'une part à l'existence de touffes de massues, d'autre part, à l'existence de filaments dichotomisés.

1.° Valeur des touffes à massues.

Les microbes qui produisent des massues dans l'organisme sont probablement fort nombreux; ceux que nous connaissons déjà sont principalement: le *streptothrix actinomyces*, les bacilles du type tuberculeux (6), le bacille de Wolff et Israël, le bacille de Cozzolino, l'actinobacille.

Certains streptothrix et les bacilles du type tuberculeux ont, en dehors des massues, quelques caractères qui semblent les rapprocher: forme filamenteuse dichotomisée, aspect des cultures, certaine similitude des lésions. Cependant, les bacilles du type tuberculeux ont des qualités tellement distinctes, tellement spéciales, qu'on ne peut les confondre dans un même groupe avec les streptothrix vraies, le *Streptothrix actinomyces* notamment.

Les différences sont bien autrement irréductibles si nous comparons entre eux le bacille de Wolff et Israël, les bacilles du type tuberculeux, le bacille de Cozzolino et celui de l'actinobacillose, nous voyons, en effet, que leurs propriétés morphologiques et biologiques, loin d'être comparables, montrent des différences extrêmes.

En réalité, et comme beaucoup l'avaient déjà compris, aucune pa-

(1) Doyen. Congrès International d'Hygiène de Londres 1891.

(2) Coppen Jones. Centralblatt für Bakteriologie BXVII. 1895.

(3) Berestnew. Zeitschrift für Hygiène B. XXIV.

(4) Silberschmidt. Zeitschrift für Hygiène B. XXXVII 1901.

(5) Nous pourrions citer un grand nombre d'auteurs qui ont isolé des lésions actinomycosiques des microorganismes différents du streptothrix classique; mais il nous paraît inutile d'insister davantage.

(6) Bacilles de la tuberculose humaine, aviaire, pisciaire; bacilles modifiés par le passage dans l'organisme des grenouilles, de l'orvet; bacille de la fièvre du fumier, du foin de Möller; bacille du beurre de Rabbinoitch, etc.

renté, aucun rapprochement, ne peuvent être établis scientifiquement entre plusieurs microbes; par le seul fait qu'ils possèdent la propriété de produire des éléments en forme de massues.

2.^o *Valeur des filaments dichotomisés.*

La propriété qu'ont beaucoup de microbes de pousser en filaments dichotomisés, ne justifie pas mieux leur rapprochement.

Comme nous le disions plus haut, sous l'influence de plusieurs savants, tous les microbes capables de pousser naturellement ou artificiellement, de *gré ou de force*, pourrait-on dire, en filaments dichotomisés, out été apparentés sous le terme impropre d'actinomyces (1).

De ce nombre sont le streptothrix actinomyces, les bacilles du type tuberculeux, le bacille de la diphtérie et jusqu'à celui de la morve.

Cette seule énumération doit suffire pour démontrer l'impossibilité d'un pareil rapprochement. En effet, apparenter sous le nom d'actinomyces des microbes si radicalement différents que l'actinomyces bovis, le bacille de Koch, celui de la diphtérie et celui de la morve, sous prétexte qu'ils peuvent, les uns habituellement, les autres dans des conditions exceptionnelles, pousser en filaments ramifiés, nous paraît tout simplement la négation de la bactériologie.

En constatant l'existence d'une dichotomie possible chez des microbes aussi absolument différents que ceux que nous indiquons un peu plus haut, on devait conclure que cette propriété à elle seule est parfaitement insuffisante pour faire un rapprochement quelconque des dits microbes. Or, contre toute logique, on a fait le contraire.

Plus s'est allongée la liste des microbes qui peuvent faire des ramifications dans les cultures, et moins il a été possible d'y voir un caractère capable de les rapprocher.

La propriété de pousser en filaments dichotomisés, si importante qu'elle soit pour certaines espèces microbiennes, ne saurait donc jamais constituer, à elle seule, une base suffisante pour justifier la formation d'un groupe.

..

De ce qui précède, nous pouvons conclure que les propriétés de faire des touffes de massues et des filaments dichotomisés appartiennent au protoplasma de plusieurs espèces microbiennes radicalement différentes. Il n'y a pas non plus de rapport constant entre ces deux propriétés.

(1) Impropre au sens que Harz a donné au mot actinomyces.

On n'a donc pas le droit d'apparenter des parasites pour ces seuls motifs, pas plus qu'on n'aurait celui de le faire pour tous les microbes prenant le Gram ou tous les bacilles poussant en filament.

Cela revient à démontrer l'inexistence de l'unicité de l'actinomycose; l'impossibilité absolue de faire des actinomyces de tous les microbes pouvant faire des ramifications, et la nécessité d'accorder une toute autre signification au mot actinomycose.

Si la propriété de bourgeonner en massues ne saurait être un criterium véritablement scientifique d'une classification, elle n'en constitue pas moins un phénomène évolutif remarquable et un caractère réellement utile pour le diagnostic.

A ce double point de vue, cette propriété mérite d'être signalée et retenue par une désignation spéciale.

Si, dans ce but, on voulait conserver le mot actinomyces (1) il faudrait le rendre synonyme de grain de massues et rien de plus. Quand on voudrait préciser la nature de l'actinomycose, il faudrait alors indiquer le nom du parasite qui lui a donné naissance et dire par exemple: actinomycose à streptothrix, actinomycose à bacille de Koch, actinomycose à bacille de Wolff et Israël, etc.

Mais nous pensons qu'en conservant l'ancien nom, on s'expose à retomber dans des confusions déjà trop consacrées par l'usage, et qu'il est préférable d'employer une expression nouvelle *indiquant simplement la forme rayonnée et en massue des parasites; sans rien faire préjuger de leur nature.*

Le mot *Actinophyte* (2) (ἄκτις rayon, φυτόν plante), de signification très large nous paraît acceptable, à la condition de ne lui accorder aucune idée de spécificité des parasites microbiens, mais seulement d'indiquer, comme nous venons de le dire, leur aspect sous forme de massues rayonnées. Les affections dans lesquelles on trouve des actinophytes seraient désignées sous le nom d'*actinophytoses*. Les actinophytoses seraient qualifiées en les faisant accompagner du nom de leur parasite spécifique toutes les fois que la détermination exacte en aurait été faite.

On dirait donc: actinophytose à streptothrix actinomyces; actino-

(1) Comme le Prof. R. Blanchard le fait justement observer, en se basant sur les lois de la priorité (Arch. de Parasitologie, t. III, pag. 193, 1900), on devrait préférer à Actinomyces le nom de Discomyces. Malheureusement, nous ne pouvons non plus adopter ce dernier sans changer complètement sa signification actuelle, ce que nous interdisent les règles de la nomenclature.

(2) Ici nous donnons à φυτόν le même sens qu'on lui attache dans saprophyte. Nous ne pensons pas être en désaccord avec les règles de la nomenclature en employant pour désigner des *parasites microbiens*, le mot actinophyte, employé en botanique pour désigner des plantes de la famille des composées.

phytose à bacille de Koch; actinophytose à bacille de Wolff et Israël; actinophytose à bacille de Cozzolino, actinophytose à bacille de Lignières et Spitz, etc. (1) Cependant, comme nous sommes loin de connaître la nature de tous les grains à massues et qu'en clinique surtout, il est souvent difficile de l'établir, il faudrait désigner sous le nom d'actinophytose de nature indéterminée, ou simplement d'actinophytose les affections dans lesquelles on trouve des actinophytes, c'est-à-dire, des grains avec des massues, mais dont le parasite est indéterminé.

Il est des cas où des streptothrix, notamment, font des lésions absolument comparables aux actinophytoses, mais dans lesquelles il n'y a pas de grains de massues (2). Ces affections pourraient être désignées sous le nom général de Streptothricoses.

Comme pour les actinophytoses, les streptothricoses doivent être spécifiées toutes les fois qu'il est possible de le faire car les streptothrix sont extrêmement variées. On dirait par exemple: Streptothricose à Str. *Madurae*; Streptothricose à Str. *farcinica* etc.

Il pourra se faire aussi que dans certaines conditions, une actinophytose à streptothrix ne fasse plus de grains de massues dans l'organisme et devienne une streptothricose.

Enfin, si des microbes n'appartenant pas aux streptothrix faisaient cliniquement des lésions ressemblant aux actinophytoses, mais sans produire dans l'organisme de grains de massues rayonnées, on pourrait alors employer le nom de pseudo-actinophytose à microbe tel ou tel, ou simplement de pseudo-actinophytose si le parasite n'était pas suffisamment déterminé.

*
* *

Pour fixer les idées et appuyer en partie les conclusions précédentes, nous allons donner maintenant un résumé des caractères morphologiques, culturels et pathogènes de trois actinophytoses distinctes que nous avons rencontrées chez le bœuf. Nous rappelons que nous en avons trouvé d'autres sur lesquelles nous espérons revenir dans différents mémoires.

(1) Nous croyons qu'on pourrait parfaitement dire aussi: Streptothricose à actinophytes, tuberculose à actinophytes, etc.

(2) Nous en avons trouvé récemment à Buenos Aires, un cas chez le bœuf.

1^{ER} GROUPE:

Actinomyces bovis (Harz) ou *Streptothrix actinomyces* (Rosi-Doria)

Actinophytose à streptothrix actinomyces (Lignières et Spitz).

Ce streptothrix semble bien être le premier qu'on ait rencontré et dont parlent Rivolta, Perroncito, Bellinger et Harz; c'est aussi celui qui a servi à Boström dans ses travaux; jusqu'à ces derniers temps, il était regardé comme l'agent unique de l'actinomycose vraie.

On a beaucoup étudié ce parasite et cependant la détermination exacte de ses caractères morphologiques et biologiques était encore insuffisamment établie; le besoin ne s'en était d'ailleurs guère fait sentir, grâce à l'opinion qu'on avait de l'unicité de l'actinomycose.

Le streptothrix actinomyces est loin d'avoir absolument toujours les mêmes caractères. Comme pour tous les parasites, certains de ces caractères sont variables, tandis que d'autres sont fixes ou spécifiques; il fallait déterminer ces derniers si on ne voulait pas s'exposer à décrire comme des espèces différentes, de simples variations du même microorganisme.

Nous nous sommes donné cette tâche dans un mémoire qui paraîtra bientôt. Pour le moment, nous allons fixer surtout les caractères spécifiques du groupe en indiquant très succinctement les variations possibles.

Nos recherches ont été faites avec 15 échantillons distincts provenant de France (Institut Pasteur, Nocard, Lucet), de la République de l'Uruguay (Berges) et de la République Argentine (1).

Dans les cultures, les streptothrix de ce groupe se présentent toujours sous la forme de filaments longs, non articulés, enchevêtrés, nettement dichotomisés. Les filaments ont une épaisseur variable dans la même préparation; cependant, ils sont ordinairement fins et droits ou légèrement ondulés; on en trouve aussi en forme de vrille ou de spirilles; exceptionnellement ils se terminent par des renflements plus ou moins accentués, parfois en véritables massues, mais qui se colorent comme les filaments. Tous prennent très bien le Gram; aucun n'est doué de mouvements de translation.

Souvent, lorsqu'on colore une culture, on trouve non seulement les filaments ramifiés que nous venons d'indiquer, mais aussi une

(1) A tous ceux qui ont bien voulu répondre à notre demande, nous sommes heureux d'adresser nos plus vifs remerciements.

quantité de petits microbes ovales réguliers prenant parfaitement le Gram.

Lorsqu'on colore au Gram du pus étalé en couche mince, ou des coupes fines, on trouve aussi les filaments dichotomisés et des granulations prenant bien le Gram.

Ces dernières granulations qui s'observent chez un grand nombre de streptothrix, si non dans tous, alors même qu'ils appartiennent à des groupes différents, ont fait l'objet de nombreuses discussions, dont les plus importantes sont celles d'Israël et de Boström.

Pour les uns il s'agit de spores; pour d'autres, ce sont de simples dégénérescences granuleuses des filaments.

Jusqu'ici, il ne semble pas que les arguments donnés de part et d'autre aient été bien convaincants; aussi allons nous essayer de jeter un peu de jour sur cette question.

• Tout d'abord, nos observations paraissent bien démontrer qu'on a généralement confondu à tort toutes les granulations.

Dans le pus ou les tissus, ainsi que dans les cultures de streptothrix un peu âgées, il se produit une véritable dégénérescence granuleuse des filaments; ceux-ci sont, pour ainsi dire, coupés dans toute leur épaisseur et perpendiculairement à leur axe, pour former des *grains plus ou moins réguliers*.

Ce phénomène n'a absolument aucun rapport avec une sporulation.

Mais il y a aussi un autre phénomène qui s'observe *seulement chez certains streptothrix*, notamment chez tous ceux qui entrent dans le 1.^o groupe que nous décrivons.

Au moment où il se produit l'abondante efflorescence blanche que nous signalerons dans la plupart des cultures, si on préleve cette efflorescence et qu'on l'étale en couche mince, ce qui est facile puisque le produit est pulvérulent, on colore par le Gram quelques filaments en rose pâle; d'autres ont leur paroi colorée de la même façon, mais contiennent une quantité de petites masses protoplasmiques ovalaires régulières qui restent très fortement colorées en violet; enfin, on trouve parfois des amas énormes de ces formes ovalaires régulières qui ont retenu le Gram et qu'il faut regarder, non pas comme des spores vraies, mais bien cependant comme des productions qui les rappellent. A défaut de nom spécial plus approprié, nous les désignerons, au moins provisoirement, sous le nom de *pseudospores*; elles sont tout à fait distinctes de la dégénérescence granuleuse des filaments. Ces pseudospores peuvent être rares dans les cultures ou même ne pas se former

du tout; elles résistent plus que les filaments à la chaleur et aux antiseptiques, en germant, elles reproduisent les filaments (1).

La distinction que nous faisons entre les granulations et les pseudospores des streptothrix avait été entrevue nettement par Kruse dans l'article si remarquablement exact qu'il a écrit dans l'ouvrage de Flügge (2.^o Vol., p. 48).

Cultures.

D'une façon générale, on peut dire que les streptothrix qui entrent dans ce groupe, poussent facilement et abondamment dans tous les milieux de culture usuels. Cependant, il n'est pas rare de les voir refuser tout à coup de pousser dans certains milieux, notamment la pomme de terre, si on a trop laissé vieillir la culture. Dans ce cas, un commencement en bouillon ou sur gélose réussit mieux et permet de réensemencer dans tous les milieux.

Les cultures anaérobies réussissent bien, mais sont ordinairement moins faciles qu'en présence de l'air; aussi nous occuperons nous surtout de ces derrières.

Bouillon simple et peptonisé. La culture se fait bien; après 24 ou 48 heures on voit se former au fond du tube de petits grains arrondis, du volume d'une très petite tête d'épingle. Plus tard, ces grains grossissent, restent plus ou moins homogènes ou montrent un centre opaque, blanc grisâtre et une périphérie veloutée ou soyeuse, formée de filaments en forme de brosse. Quand ce dernier aspect est très développé, les colonies rappellent beaucoup celles de certaines moisissures.

En même temps que les grains grossissent, ils se multiplient et arrivent ainsi à former de petits flocons irréguliers; d'autres s'attachent contre les parois du tube ou à la surface du liquide. A ce niveau, les grains peuvent former une collerette ou même un voile complet; presque toujours, les colonies qui se trouvent à la surface du liquide se couvrent plus ou moins d'une efflorescence blanche comme la neige; très rarement l'aspect est lichénoïde ou l'efflorescence est grisâtre ou légèrement rosée.

Jamais il ne se produit d'efflorescence sur les colonies qui sont complètement immergées dans le bouillon. A aucun moment de la culture le milieu n'est troublé uniformément.

Pendant des semaines, le bouillon conserve sa couleur normale et sa réaction; après deux ou trois mois, il devient brunâtre et prend

(1) Les granulations qui résultent de la dégénérescence des filaments peuvent aussi germer et donner des filaments. *

une réaction alcaline. Dans tous les milieux liquides, ces streptothrix offrent à peu près toujours le même aspect; les cultures sont seulement plus ou moins abondantes.

Bouillon peptone sérum.—Culture identique à celle du bouillon peptone.

Bouillon peptone lactose.—Il n'y a jamais de fermentation et après un ou deux mois, le milieu est plus brun et la réaction alcaline.

Bouillon peptone glucose.—La réaction est très généralement alcaline après 1 mois de culture.

Eau peptonisée à 10 %.—Culture identique, mais moins abondante que pour le bouillon peptone.

Thé de foin.—La culture est parfois assez maigre quoique toujours évidente; l'aspect des colonies est le même que précédemment. Dans les vieilles cultures, la réaction du milieu ne change pas.

Lait.—La culture y est toujours assez abondante; après 2 ou 3 jours, coagulation en un caillot mou. Les jours suivants, le liquide qui se sépare du caillot et se trouve à sa surface, augmente peu à peu par dissolution du caillot blanc. Ce liquide est légèrement trouble, sa réaction est alcaline.

Si la culture est vigoureuse, tout le coagulum est peptonisé et il arrive même que le liquide devient limpide, brunâtre; il est alors absolument impossible de reconnaître du lait, tellement la transformation est radicale. La matière grasse du lait n'a pas été altérée, elle forme une ou deux petites gouttelettes huileuses à la surface du liquide; dans le fond on voit le streptothrix sous forme de colonies floconneuses ou d'une croûte efflorescente provenant de la culture à la surface. A ce moment, la réaction du milieu est fortement alcaline.

Gélatine.—D'abord, voile presque transparent ou fines colonies qui commencent à liquifier la gélatine après 2 ou 3 jours. Peu à peu, toute la gélatine est liquéfiée, la couche de culture ou le voile s'épaissit, devient ordinairement efflorescent et tombe au fond du liquide dont la limpidité n'a pas été altérée. Après un mois, la teinte de la gélatine est devenue plus brune et la réaction plus alcaline.

Gélose.—La culture sur gélose se fait très bien d'ordinaire. Si l'ensemencement est abondant, il se forme en 24-48 heures une couche d'abord mince, plus ou moins transparente, mais déjà adhérente au substratum. Les jours suivants, cette couche s'épaissit, devient feutrée, forme à la surface des colonies saillantes, parfois verruqueuses, d'un blanc opaque, un peu luisantes comme celles du staphylocoque, la culture s'enfonce d'ordinaire dans la gélose et ne la liquéfie jamais. Très souvent, et quelquefois dès le deuxième jour, on voit apparaître à la

surface de la culture, une efflorescence d'un blanc de neige. Cette efflorescence peut être limitée seulement à quelques points, notamment en haut du tube, ou bien elle envahit toute la surface de la culture.

Quand l'ensemencement a été maigre ou si quelques microbes seulement poussent isolément, on voit se former des colonies d'abord très petites, punctiformes, luisantes, transparentes, ressemblant à celles de la plupart des bactéries.

Dès le deuxième ou troisième jour, les colonies ont grossi, elles forment de petits tubercules qui plus tard deviennent plus ou moins verruqueux; très souvent, un tubercule principal donne naissance à d'autres petites colonies qui se développent simultanément à ses côtés. Ces tubercules sont extrêmement adhérents à la gélose dans laquelle ils pénètrent; alors la colonie peut être formée d'une sorte de tubercule central surplombant la gélose, d'une couche circulaire plate étalée à la surface du milieu de culture et enfin d'un autre tubercule enfoncé dans le substratum. Les colonies sont toujours très difficiles à étaler sur lames de verre, contrairement à la plupart des autres microbes. L'aspect et le volume de ces tubercules sont extrêmement variables. Il en est parfois qui s'accroissent en couches concentriques et forment alors à la longue des amas verruqueux entourés de ces zones concentriques.

L'aspect de certaines cultures peut aussi rappeler celui que produisent les bacilles tuberculeux.

Que la culture couvre tout, ou partie de la surface du milieu, ou qu'elle forme des colonies isolées, la teinte est variable. Beaucoup laissent à la gélose sa teinte normale, ou bien à la longue lui communiquent une couleur brun jaunâtre.

Parfois, le milieu prend une teinte violacée, puis fumée presque noire. Les colonies elles mêmes peuvent être grises, jaunes, blanches, fumées ou loutres; elles sont parfois écailleuses et sèches.

Gélose de Würtz. La règle est que la culture ne fait pas virer la gélose mais, qu'au contraire, elle bleuit davantage.

Parfois, des cultures extrêmement vigoureuses rougissent et décolorent par place la gélose de Würtz, comme s'il y avait une destruction du tournesol plutôt qu'une réaction acide; cependant, quelques jours après, la teinte bleue réapparaît plus intense qu'au début.

Sérum solidifié. Pousse bien en formant une couche feutrée, d'épaisseur variable, plus ou moins efflorescente avec ou sans colonies surplombant la surface du milieu; la culture est au début très adhérente comme sur tous les milieux solides.

Le sérum est toujours liquéfié après un temps plus ou moins long,

en rapport avec la vigueur de la culture et le degré de coagulation du sérum. Si celui-ci est un peu mou, en 3 semaines la peptonisation peut s'opérer, tandis qu'il faut 1 et 2 mois et plus si la coagulation est très forte ou la culture assez débile. La partie liquéfiée, de même que celle qui reste solide, prennent une teinte plus foncée qu'au moment de l'ensemencement, et la réaction devient fortement alcaline.

Certaines de ces streptothrix communiquent au milieu une teinte violacée.

Pomme de terre.—En général, c'est un milieu excellent; cependant certains de ces streptothrix s'y accoutumaient difficilement au début. En répétant les ensemencements, on parvient toujours à faire une culture abondante en employant de préférence un matériel jeune et vigoureux.

C'est surtout sur pomme de terre que les cultures de ces streptothrix se manifestent sous des aspects multiples.

Il est à peu près impossible de donner une idée suffisamment complète de ces variations sans dessins appropriés; aussi les donnerons nous en suffisante abondance dans notre travail spécial sur ce sujet.

En attendant, disons que les cultures se font tout d'abord assez lentement—2 à 4 jours—; puis bientôt, par ensemencements successifs, le développement est des plus rapides—24 heures—. Les cultures sur pomme ordinaire n'ont presque jamais le même aspect que sur pomme glycerinée (1). On note aussi des variations énormes dans l'aspect et l'abondance des cultures avec le même streptothrix, suivant que celles-ci ont été faites à quelques jours d'intervalle ou sur différentes pommes de terre; ou qu'elles ont été placées à des températures distinctes (entre 15 et 40°) ou bien que le produit d'ensemencement avait été pris sur des cultures diverses, ou enfin suivant l'âge même de la culture.

Si on note ces variations pour le même streptothrix, à plus forte raison peut-on en noter chez ceux qui son isolés de lésions différentes. Par contre, il arrive assez souvent, dans ce dernier cas, que les cultures se ressemblent beaucoup. Ainsi, nous avons fait des cultures avec plusieurs lésions d'actinophytoses du bœuf prises dans le même troupeau. Or, si nous avons noté parfois des différences dans l'aspect et même la nature de certaines cultures; dans d'autres, l'identité était complète.

Sur pomme de terre ordinaire ou glycerinée, le mycélium des streptothrix dont nous nous occupons, s'étale dans les premières 24 heures, en une couche difficile à distinguer. Les jours suivants, il se pro

(1) Dans le vide elles ont souvent un aspect encore différent.

duit des colonies tuberculiformes plus ou moins verruqueuses ou plissées. En pomme de terre glycinée, la teinte peut être jaunâtre dès le début et conserver cette couleur plus tard en la fonçant un peu. Ou bien, c'est d'abord une teinte verte, puis brune, puis brun violacé et enfin noire. Ou encore, violacée, fumée, puis noire. Parfois aussi, les tubercules ont à peu près la même teinte que la pomme de terre, mais celle-ci prend peu à peu une couleur plus brune. Le liquide glyciné du fond du tube prend aussi une teinte spéciale rose rougeâtre, jaune ou brune; à sa surface il y a souvent des colonies lichénoïdes, blanches, jaunes ou jaune verdâtre.

Sur pomme de terre ordinaire, les tubercules peuvent être de teinte rosée, puis blanche, puis jaune verdâtre. Tout le monde connaît l'aspect classique si particulier du *streptothrix actinomyces* ou *actinomyces bovis* qui est jaune soufre. Parfois, la culture prend l'aspect de celle de la tuberculose avec une teinte roussâtre particulière aussi à certaines cultures de bacilles de Koch.

Toutes ces colonies peuvent également présenter l'efflorescence blanche. Parfois, celle-ci couvre toutes les colonies ou bien seulement une partie; cette efflorescence peut aussi disparaître complètement par la suite. Dans certaines cultures, toutes les colonies ne se développent pas en même temps et de la même façon; ainsi, nous en montrerons qui étaient formées de colonies verruqueuses roussâtres en bas de la pomme de terre, blanches en haut, ou bien encore roussâtres en bas, blanches au milieu, jaune verdâtre en haut.

Quelquefois aussi, des cultures tuberculiformes, d'abord d'un rose carné, se couvrent en certains points d'efflorescences blanches qui passent au gris; ces efflorescences disparaissent par places laissant une teinte noirâtre des colonies qu'elles recouvraient. Celles-ci font alors un contraste curieux au milieu des autres colonies rosées ou jaunâtres.

Et cependant, la culture est parfaitement pure.

A la surface des cultures âgées on remarque fréquemment des gouttelettes d'un liquide limpide comme la rosée; ou peut faire la même observation en gélose.

Toutes les colonies s'enfoncent dans la substance même de la pomme de terre et y adhèrent très fortement.

A la longue—5 et 6 mois,—les cultures en pomme glycinée, surtout celles qui prennent une teinte noire, dissolvent la fécule qui disparaît peu à peu presque complètement.

Indol.—Dans le bouillon pancréatique, nous n'avons jamais constaté de production d'indol.

Tous ces streptothrix poussent même à 15' jusqu'à 40' et plus; ils se conservent vivants dans les cultures, parfois pendant plus d'une an.

Il est fort utile de constater que si ces streptothrix ne donnent pas toujours une efflorescence blanche dans toutes les cultures, celle-ci se produit constamment, mais en abondance variable, dans la plupart des milieux et seulement sur les parties qui se trouvent au contact direct avec l'air.

Presque toujours aussi, les cultures de ces streptothrix dégagent à un moment donné une odeur spéciale, vaseuse ou qui rappelle beaucoup celle des moisissures. D'ailleurs, l'impression naturelle qui se dégage d'une étude prolongée de ces streptothrix est un rapprochement évident avec les mycomycètes. Ils donnent l'impression de microorganismes qui auraient perdu quelques uns de leurs caractères par suite d'une adaptation nouvelle à la vie parasitaire.

Malgré toutes leurs variations, nous avons vu cependant que ces streptothrix possèdent des caractères morphologiques et biologiques spécifiques puisqu'ils sont communs et constants; en cela ils suivent la loi commune. Par contre, nous devons faire remarquer que les distinctions de variétés qui seraient basées seulement sur l'aspect des cultures et surtout sur leurs couleurs diverses, ne seraient pas valables puisque nous avons montré que le même streptothrix peut présenter toutes ces variations. Cette constatation entache plusieurs essais de classification de streptothrix.

Les streptothrix de ce groupe sont extrêmement répandus dans la nature; nous les avons trouvés dans le sol, les eaux, les fumiers, les poussières et aussi dans des lésions qui n'avaient rien à faire avec l'actinophytose.

Que ces streptothrix proviennent de lésions d'actinophytose ou qu'ils soient isolés du milieu extérieur, leur pouvoir pathogène s'est montré absolument nul pour tous les animaux.

Il y a là évidemment, un contraste singulier entre la gravité des lésions d'actinophytose et l'innocuité absolue des inoculations expérimentales. Ce contraste cache une ou plusieurs inconnues que nous chercherons à élucider.

2.^o GROUPE*Streptothrix Israël.**Actinophytose à Streptothrix Spitzii.*

A ce groupe appartiennent le *Streptothrix Israël* (1) les streptothrix étudiés par Doyen (2) et un nouveau que nous venons de rencontrer et d'étudier chez le bœuf. L'un de nous lui a donné le nom de son collaborateur: *Streptothrix Spitzii*.

Lorsqu'on compare ces streptothrix, on se demande même s'il n'y a pas identité absolue. Malheureusement nous n'avons pas dans les descriptions, cependant minutieuses, des auteurs qui nous ont précédé, tous les éléments nécessaires à la solution de la question; d'autre part, nous relevons aussi quelques caractères distinctifs, notamment en ce qui concerne les propriétés pathogènes.

Quoique nous ayons mis en tête de ce groupe le *Streptothrix Israël* pour rendre un juste hommage à l'un des savants qui ont le plus contribué à la connaissance des actinophytoses, l'étude du *Streptothrix Spitzii* dont la description plus complète et plus en harmonie avec celles que nous avons données des autres actinophytoses, en est en réalité le véritable type.

Nos recherches réhabilitent définitivement, si on peut s'exprimer ainsi, le streptothrix si admirablement étudié pour l'époque par Wolff et Israël et combattu avec une telle vigueur par Boström, qu'il avait disparu de plusieurs classifications, comme s'il se fut agi d'une erreur.

Il n'est pas douteux aujourd'hui qu'Israël et Boström ont discuté sur des sujets parfaitement distincts; et si on se demande comment a pu se produire cette confusion, il faut la chercher surtout dans la conviction que ces deux savants avaient de l'unicité de l'actinomycose.

Il est bien entendu que nous ne donnons ici qu'un résumé de notre travail de l'actinophytose à streptothrix Spitzii pour servir d'étude comparée avec les autres actinophytoses. On trouvera le détail de nos recherches dans un mémoire actuellement à l'imprimerie.

EXAMEN DU PUS. *Considerations générales sur les cultures.*—Qu'il

(1) Wolff et I. Israël. Ueber Reinculturen des Actinomyces und seine Uebertragbarkeit auf Thiere (Virchow's Archv. 1810).

(2) Doyen. Congrès Intern. d'Hygiène de Londres 1891 et Atlas du même auteur. Plusieurs autres auteurs ont aussi rapproché du streptothrix Israël des microbes qu'ils avaient isolés de lésions actinomycosiques.

s'agisse des lésions à streptothrix du premier groupe (*streptothrix actinomyces*) ou de celles à *Streptothrix Spitzii*, l'examen microscopique est impuissant à constater une différence appréciable.

Dans les deux cas, on trouve de très jeunes grains constitués par des filaments dichotomisés et enchevêtrés prenant très bien le Gram; parfois les filaments sont renflés en forme de massues à leur extrémité, mais ce renflement conserve aussi très fortement le Gram. Dans les grains plus âgés, on rencontre une zone centrale constituée par les mêmes filaments et une zone périphérique plus ou moins régulière formée par des massues rayonnées dont la coloration retient seulement les matières colorantes acides et au centre desquelles le Gram colore souvent un filament.

C'est le grain typique d'Israël et de Boström.

Dans les lésions les filaments du streptothrix *Spitzii* libres ou constituant un grain à massues, subissent fréquemment aussi la dégénérescence granuleuse, mais jamais on n'y constate non plus la formation des pseudospores.

Les cultures n'offrent jamais d'efflorescences comme dans le streptothrix du premier groupe; et si on observe la dégénérescence granuleuse dans les cultures plus ou moins âgées, on ne voit jamais de productions comparables aux pseudospores.

Le développement du streptothrix *Spitzii* se fait indifféremment en présence de l'air ou dans le vide, mais il est toujours plus abondant dans les cultures anaérobies et ce dernier procédé est presque indispensable pour conserver le microbe dans les cultures en séries, particulièrement sur gélose.

Les cultures ne se font pas à 20-22° ou au-dessous, mais bien à la température de l'étuve à 37°. Les premières cultures sont assez délicates et sensibles aux variations de température.

Caractères morphologiques.

Ce microbe est très pléomorphe.

Dans les cultures de 2 à 5 jours sur gélose ou en bouillon peptone, il se présente sous la forme de bâtonnets plus ou moins longs; la plupart droits ou légèrement recourbés et ressemblants assez aux bacilles de la diphtérie, mais pas du tout aux streptothrix du 1^{er} groupe.

Souvent, une de leurs extrémités est épaissie. D'autres sont un peu plus courts, leur forme est irrégulière, contournée en S ou recourbées en virgule brève. Enfin, on observe fréquemment dans les cultures en bouillon, dans le liquide de condensation des cultures en gélose et sur-

tout dans les colonies cratériformes des vieilles cultures sur gélose, des formes longues, streptobacillaires ou même nettement filamenteuses. Ces dernières sont ordinairement flexueuses et pourvues de courtes ramifications qui se détachent presque à angle droit du filament principal.

Le streptothrix est immobile, aussi bien dans les formes courtes que dans les formes longues; il prend bien les matières colorantes d'aniline et reste coloré par la méthode de Gram.

CULTURES

1.° *Aérobies.*

Bouillon simple et peptonisé.—Dans les premières 48 heures, on n'observe pas, en général, de développement. Le troisième jour seulement, on constate l'existence d'un grand nombre de grains blanc-grisâtres très fins, faiblement adhérents aux parois du tube; et d'un dépôt floconneux blanchâtre assez abondant dans le fond. Par l'agitation du liquide, les grains se détachent facilement des parois du tube et le dépôt floconneux du fond s'élève en tourbillons qui se dispersent dans le bouillon, celui-ci prend alors l'aspect d'un liquide renfermant en suspension un fin précipité albumineux. Par le repos, les amas microbiens ne tardent pas à se condenser de nouveau dans le fond du tube, tandis que le bouillon redevient limpide.

Pendant 2 ou 3 jours encore, la culture continue à s'accroître: le dépôt floconneux augmente un peu, mais sans changer de caractères; puis l'accroissement s'arrête et la culture conserve cet aspect sans aucune autre modification pendant plusieurs mois. Jamais on n'observe la formation de voile ni d'anneau.

Contrairement à ce qu'on pourrait supposer, les microbes que constituent les amas granuleux ou floconneux n'ont pas une forme filamenteuse; ils sont, au contraire, courts, diphtériformes, mais ils ont une tendance marquée à conserver dans les préparations, leur disposition en amas épineux.

Les cultures aérobies en bouillon n'ont qu'une faible odeur, leur réaction est nettement acide.

Les cultures en série se font assez bien dans le bouillon peptone et toujours avec les mêmes caractères, le milieu n'est jamais uniformément troublé, même après un grand nombre de passages.

Bouillon peptone sérum.—L'addition au bouillon d'une petite quantité de sérum de cheval ou de bœuf, favorise notablement la culture;

les amas microbiens y sont plus nombreux et prennent un aspect plus floconneux; le dépôt qu'ils forment dans le fond du tube est, par suite, plus abondant, mais la culture se comporte pour le reste de la même façon que les cultures en bouillon peptone ordinaire.

Bouillon peptone lactose.—Culture identique aux précédentes; la réaction du milieu devient franchement acide.

Bouillon peptone glucose.—Réaction également acide après quelques jours.

Eau peptonisée à 10 ‰.—Culture moins abondante qu'avec le bouillon peptone ordinaire.

Thé de foin.—La culture s'y fait assez bien et dans les mêmes conditions qu'en bouillon peptone, sous forme de grains et surtout de flocons qui se déposent au fond du tube et sur les parois.

Lait.—Le laitensemencé largement avec une culture en bouillon, coagule très lentement. La coagulation commence dans le fond du tube vers le 5^e ou 6^e jour, quelquefois plus tard; elle n'est complète qu'après une semaine environ. Il se forme un caillot blanc qui n'a pas de tendance à se dissoudre; le liquide qui le surmonte est plus ou moins louche et de réaction nettement acide.

Gélatine.—Lesensemencements sur gélatine ne donnent pas de culture à la température ordinaire de la chambre 18-20°, ou à l'étuve à gélatine réglée à la température de 20-22°.

A la température de l'étuve à 37°, la culture se fait comme en bouillon peptone, mais elle est plus abondante. Dans les 2 premiers jours, on n'observe aucun développement; le 3^{me} jour seulement, on constate l'existence d'un dépôt floconneux dans le fond du tube, ce dépôt augmente encore pendant 2 ou 3 jours, puis reste stationnaire.

Si alors on place la culture à une température inférieure à 20-22°, la gélatine se solidifie à nouveau; c'est la preuve que le microbe ne la liquéfie pas.

Gélose. Sur gélose aérobie, la culture est lente; on n'observe aucun développement dans les 24 premières heures qui suivent l'ensemencement. Au bout de 48 heures seulement, on commence à distinguer un grand nombre de colonies très fines, à peine perceptibles, transparentes et brillantes, comme des colonies de streptocoques. L'examen microscopique les montre constituées par des bacilles prenant le Gram; ressemblant beaucoup aux bacilles diphtériques, et souvent disposées par deux comme ces derniers, en forme de V dont la pointe ne serait pas fermée.

Le 3^{me} jour, les colonies sont un peu plus grosses; elles atteignent le volume d'une petite tête d'épingle et ont déjà perdu un peu

de leur transparence. Les jours suivants, elles continuent à s'accroître et deviennent saillantes à la surface de la gélose; en même temps, il s'est formé dans le liquide de condensation, de nombreux petits grains blancs qui se déposent au fond du tube. Vers le 4^e, 5^e ou 6^e jour, la culture a pris un aspect assez caractéristique; à cette époque, on y rencontre deux sortes de colonies: les plus grosses, blanches, opaques, ont une forme circulaire, le centre présente une petite saillie hémisphérique entourée d'une zone plate; les plus petites, au contraire, sont plus irrégulières, elles ont les bords saillants, un peu crénelés et le centre déprimé, ce qui leur donne un aspect spécial annulaire ou cratériforme. Peu à peu, l'aspect de ces colonies se modifie: dans les cultures âgées d'une dizaine de jours, elles prennent la forme de petites pyramides blanchâtres, sèches, à base triangulaire ou quadrangulaire, à sommet mousse et à surface plissée d'une façon irrégulière. Quelquefois aussi, mais non toujours, les colonies semblent entrer dans la gélose et y pousser quelques prolongements fins et irréguliers.

Malgré leur aspect sec, ces colonies se laissent enlever très facilement avec le fil de platine et s'étalent bien sur le porte-objet, contrairement à ce que nous avons vu pour tous les streptothrix du premier groupe.

Cet aspect mamelonné ou cratériforme, blanchâtre et sec des colonies, n'est appréciable que dans les cultures obtenues avec l'ensemencement direct du pus et aussi, à un degré plus accentué encore, sur gélose ensemencée avec une culture en bouillon peptone. Dans ce dernier cas, il se développe un grand nombre de colonies isolées les unes des autres; elles commencent à être distinctes au bout de 48 heures de séjour à l'étuve et ont acquis tout leur développement vers le 5.^e ou 6.^e jour. A cette époque, on trouve à la surface de la gélose, des colonies de dimensions très variables, d'autant plus grandes qu'elles sont moins nombreuses et moins serrées, mais présentant toutes l'aspect caractéristique que nous avons décrit. La culture présente, à s'y méprendre, l'aspect d'une culture de bacilles tuberculeux.

Comme dans celles obtenues par ensemencement direct du pus, les colonies sont peu adhérentes à la gélose malgré leur apparence sèche; elles sont fragiles, se laissent enlever et écraser avec la plus grande facilité.

A partir du 6.^e ou 7.^e jour, l'aspect des cultures sur gélose ne se modifie plus sensiblement; très rarement, et sous l'influence de causes indéterminées, les colonies prennent à la longue une teinte qui peut aller du jaune clair au jaune orangé et même au brun.

Les cultures en série sur gélose aérobie sont difficiles au début; souvent la deuxième culture est très faible et la troisième nulle. Aussi, est-il prudent, avant de tenter ces ensemencements successifs, d'habituer le microbe à pousser sur les milieux artificiels, par une série de cultures sur gélose dans le vide.

Dans les cultures aérobies provenant d'une autre gélose, on n'observe aucun développement dans les deux premiers jours; le troisième seulement, apparaît une couche blanchâtre très mince, formée par la confluence d'un grand nombre de colonies très petites, peu saillantes, ne présentant plus l'aspect caractéristique signalé plus haut, elles sont moins sèches et plus adhérentes à la gélose; néanmoins, elles s'écraient toujours bien et se laissent facilement diluer dans l'eau.

Cette couche n'augmente que très peu les jours suivants et n'offre rien de caractéristique.

Jamais, pas plus que dans les premières cultures, elles ne prennent l'aspect de pellicule desséchée ou ne se couvrent d'une efflorescence, comme nous l'avons signalé pour les streptothrix du premier groupe.

Gélose de Würtz.—La culture y est généralement faible; cependant, le milieu vire lentement.

Il commence à rougir vers le quatrième jour; le changement de couleur n'est complet que 5 ou 6 jours plus tard et la teinte bleue ne réapparaît plus.

Sérum solidifié.—La culture sur sérum coagulé de cheval ou de bœuf, présente comme sur gélose aérobie, l'aspect d'une mince couche blanchâtre non caractéristique. Dans les cultures âgées (1 mois), le microbe y montre souvent, à côté de formes courtes, bacillaires, des formes filamenteuses, longues, quelquefois sinueuses ou ondulées comme dans le pus, mais non ramifiées.

Le sérum n'est jamais liquéfié.

Pomme de terre.—La pomme de terre naturelle, aussi bien que la pomme de terre glycinée, constituent de très mauvais milieux de culture pour notre streptothrix.

On n'y observe généralement aucun développement. Cependant, très rarement, nous avons obtenu par l'ensemencement direct du pus sur pomme de terre ordinaire, non glycinée, une culture faible sous forme de petites colonies blanc-grisâtre, hémisphériques, saillantes et molles, apparues vers le 4^e ou 5^e jour et que l'examen microscopique nous a montrées constituées par un enchevêtrement de filaments prenant le Gram.

Jamais, d'ailleurs, nous n'avons pu réensemencer avec succès ces petites colonies sur une deuxième pomme de terre ordinaire.

Tous les streptothrix du premier groupe trouvent, au-contre, un excellent milieu de culture dans la pomme de terre.

Indol.—Dans le bouillon pancréatique, la culture se fait comme en bouillon peptone; il n'y a pas formation d'indol.

Cultures anaérobies.

Les cultures anaérobies sont plus faciles et plus abondantes qu'en présence de l'air; elles dégagent le plus souvent une odeur qui tient à la fois de l'acide sulphidrique et de celle de certains fromages.

Les cultures dans le vide se font très bien en séries, même en gélose, mais elles ne présentent pas l'aspect cratériforme qu'on remarque pour les cultures aérobies en agar. Toutes les réactions de différentes cultures aérobies que nous avons enregistrées plus haut, s'observent avec plus d'intensité dans les cultures anaérobies.

Résistance.

Le streptothrix Spitzil est peu résistant, en général, les cultures en gélose anaérobies de 8 à 10 jours ont perdu la faculté d'être réensemencées.

Par contre, les cultures en bouillon sont notablement plus résistantes. La chaleur et les antiseptiques tuent le microbe avec facilité.

Inoculations.

L'inoculation intra-veineuse est restée négative chez tous nos animaux d'expérience.

L'inoculation sous-cutanée chez le bœuf et le mouton avec des cultures récentes ou renouvelées en séries (15^e culture), est toujours positive. Il se forme un abcès dont le pus contient une foule de grains caractéristiques avec filaments dichotomisés et massues rayonnées généralement petites. On peut donc remarquer que notre microbe révèle sa qualité de streptothrix surtout dans l'organisme.

Le porc, le chien, le lapin, le cobaye, le rat, la souris, la poule et le pigeon présentent après l'inoculation sous-cutanée de cultures, une tuméfaction qui se résorbe sans donner de pus. Chez le cheval il y a formation d'un abcès, mais le pus ne laisse voir aucun élément microbien et la culture même reste souvent stérile.

L'inoculation intra-péritonéale de cultures chez le cobaye, le rat et la souris, ne produit aucune lésion spécifique.

3.^e GROUPE.*Actinobacille.**Actinophytose à actinobacille (Lignières et Spitz). (1)*

Dans ce groupe d'actinophytose, nous ne connaissons encore que l'actinobacille (2).

Les lésions s'observent surtout sous la forme d'abcès et contrairement aux streptothrix de notre premier et second groupe, les ganglions lymphatiques sont facilement abcédés dans l'actinobacillose. En outre, on peut observer à peu près toutes les localisations signalées pour les actinophytoses à streptothrix.

Le pus montre une quantité de grains généralement très petits, muqueux, jamais calcaires, sauf dans les lésions osseuses. Ces grains sont formés d'une partie centrale d'apparence granuleuse et d'une partie périphérique, composée de massues rayonnées ayant absolument les mêmes réactions histo-chimiques que celles des autres actinophytoses déjà décrites. En effet, elles retiennent les matières colorantes acides et fortement l'acide picrique. Les massues ont beaucoup plus de tendances à bourgeonner, mais ne présentent jamais de striations, et on ne remarque pas en leur centre après le Gram, de filament, pas plus qu'à leur extrémité pointue.

Si on colore au Gram, la partie centrale des grains se décolore et retient à peine l'éosine ou la safranine qui colorent davantage et uniformément les massues.

Jamais on ne trouve de filaments dichotomisés comme dans les autres actinophytoses déjà signalées ici.

Et en effet, l'agent microbien producteur des grains est un petit bacille dont nous allons voir maintenant les caractères.

Caractères morphologiques.

L'agent spécifique de l'actinophytose à actinobacille se présente dans les cultures sous l'aspect d'un microbe parfois à peine plus gros que celui du choléra des poules. Dans les premières cultures, il est nettement bacillaire; plus tard, surtout sur gelose, il affecte la forme de cocco-bacille ou de diplocoque; dans les cultures en bouillon sérum on observe l'aspect strepto-bacillaire. Enfin, dans les vieilles cultures,

(1) Voyez la publication spéciale sur cette affection (Bibliographie page I).

(2) En France, M. le Prof. Nocard a trouvé aussi plusieurs cas d'actinophytose à actinobacille. Société Centrale de Méd. Véter. 1902.

principalement en bouillon additionné de sérum agglutinant, on trouve souvent des formes d'involution les plus bizarres.

Il mesure, sous la forme bacillaire, environ 1×15 à 1×25 sur 0×4 .

Il ne possède pas de mouvements de translation et ne forme pas de spores.

Coloration.—L'actinobacille se colore aisément par les différentes couleurs d'aniline, particulièrement par la fuschine phéniquée et le violet acide; il se décolore par la méthode de Gram.

Il est assez facile de lui faire prendre la coloration bipolaire; son aspect rappelle alors celui qu'on attribuait autrefois aux microbes des septicémies hémorragiques dont il s'éloigne d'ailleurs complètement.

CULTURES

Bouillon simple et peptonisé.—Dans le bouillon simple, les cultures sont toujours discrètes. L'addition de 1 à 2 % de peptone favorise le développement du microbe qui pousse sous la forme bacillaire en déterminant un trouble uniforme, ordinairement assez faible dans les premières cultures, plus accentué après plusieurs passages. Dans les vieilles cultures, on observe souvent la formation d'un voile léger à la surface du liquide et d'un dépôt pulvérulent assez abondant au fond du tube. La réaction du milieu ne change pas; il n'y a pas dégagement d'odeur spéciale.

Bouillon peptone sérum.—Quand on ajoute une petite quantité de sérum au bouillon peptone, la culture devient très abondante, surtout après un petit nombre de passages dans ce milieu; on y observe très fréquemment, au bout de quelques jours, la formation d'un voile composé presque uniquement d'un enchevêtrement de strepto-bacilles.

Bouillons sucrés.—En bouillon lactosé ou glocusé, la culture se fait bien, en déterminant un trouble uniforme; le milieu prend une réaction nettement acide, plus accusée dans le bouillon glucosé.

L'actinobacille fait donc fermenter les sucres, surtout la glucose; cependant, cette fermentation est toujours assez faible.

Eau peptonisée 10 %.—La culture s'y fait comme dans le bouillon peptone, peut être même moins bien. La réaction du milieu ne change pas.

Thé de foin.—Avec des microbes habitués à pousser sur les milieux artificiels et en ensemençant largement, il s'y fait une culture assez bonne; elle est très faible, au contraire, si l'on ensemece avec des bacilles récemment isolés de l'organisme. Pas de changement dans la réaction du milieu.

Lait.—Le lait est un bon milieu de culture; *il n'est jamais coagulé*; il a cependant une réaction nettement acide (1), surtout dans les vieilles cultures qui prennent un aspect jauâtre rappelant celui des laits alcalins.

Gélatine.—Les cultures sur gélatine se font très mal en raison de l'insuffisance de la température. En ensemençant largement en strie, ou ne voit aucun développement dans les premiers jours. Après un séjour prolongé à 20°, il ne se fait qu'une légère trainée blanchâtre ou bleuâtre visible par transparence.

Dans les tubes de gélatine fondue, puis refroidie, après ensemencement avec une goutte de culture en bouillon, il se développe en 3 ou 4 jours un grand nombre de petits points blancs, extrêmement fins, qui n'atteignent jamais, même après plusieurs semaines, le volume d'un grain de sable.

La gélatine n'est jamais liquéfiée.

Gélose.—La gélose est le milieu le plus favorable au développement de l'actinobacille. Avec le pus broyé dans un mortier, on obtient facilement en 24 heures, à la température de l'étuve, le développement de colonies petites, translucides, bleuâtres si elles sont nombreuses, plus grandes et opaques quand le nombre en est restreint.

Partant de ces colonies, les ensemencements en série sont faciles, mais les premières cultures sont relativement peu abondantes; elles se présentent généralement sous l'aspect d'une mince pellicule sèche, adhérente à la surface de la gélose, difficile à détacher. Au bout d'un certain nombre de passages, ce caractère disparaît, la culture devient plus abondante, filante, visqueuse, s'enlève et se réensemence facilement.

En strie, le développement se fait à la façon du bacille typhique, quoique moins abondamment; la culture s'étale un peu, les bords en sont épais et restent loin des parois du tube.

Pas plus dans ces cultures que dans aucune autre, il ne se forme d'efflorescence; elles dégagent une légère odeur qui rappelle un peu celle du sperme.

Gélose de Würtz.—Elle commence à rougir dans les premières 24 heures; en 48 heures elle est complètement virée; mais, fait intéressant, cette propriété n'appartient qu'aux premières cultures; après un certain nombre d'ensemencements sur gélose ordinaire, le milieu de Würtz ne vire plus.

(1) D'après les analyses de Mr. le D. Landolphe, le degré d'acidité des cultures d'actinobacille dans le lait datant de plusieurs jours, serait d'environ 1, 7, ce qui est insuffisant pour déterminer la coagulation.

Sérum solidifié.—Ce n'est pas un très bon milieu; la culture y forme une mince pellicule blanchâtre opaque, beaucoup moins abondante que sur gelose. La sérum de mouton paraît un peu plus favorable que celui de cheval.

Pomme de terre.—Sur la pomme de terre naturelle dont la réaction est toujours un peu acide, il ne se fait pas de culture apparente, pas plus que sur pomme de terre glycerinée. Par contre sur la pomme de terre rendue alcaline, le microbe se développe en donnant une couche assez faible, luisante, gris jaunâtre. Le réensemencement de cette culture sur une pomme de terre naturelle, donne encore un résultat négatif. L'actinobacille préfère donc de beaucoup les milieux légèrement alcalins et redoute les milieux acides.

Indol.—Les cultures de 4 à 5 jours en bouillon pancréatique, donnent par l'azotite de potasse et l'acide sulfurique, la réaction de l'indol.

Cultures anaérobies.

Les cultures dans le vide en bouillon peptone ordinaire ou additionné d'une petite quantité de sérum, sont presque aussi abondantes qu'en présence de l'air: l'actinobacille est un aérobie facultatif.

Vitalité. Résistance de l'Actinobacille.

L'actinobacille est un microbe fragile, il résiste peu à l'action des agents physiques et aux antiseptiques. Il est tué par un chauffage de 1 heure 1/2 à 52°, de 1 heure à 54°, en 10 minutes à 62°, 1 minute 100°.

Il ne résiste guère à la dessiccation, surtout si elle a été faite lentement. D'ailleurs, les cultures maintenues à l'étuve à 37° ou même à la température du laboratoire, perdent facilement la propriété de pousser à nouveau lorsqu'on les réensemence.

Inoculations.

L'actinobacille est un microbe toxique; son inoculation par la voie veineuse détermine chez presque toutes les espèces animales, des troubles plus ou moins graves et parfois la mort, notamment chez le lapin, le chat et le chien.

L'inoculation sous-cutanée détermine fréquemment des abcès chez le chien, le lapin, le cheval, l'âne, le rat blanc, mais on n'y rencontre que le bacille inoculé sans touffes de masses caractéristiques.

Parfois même chez le porc, le chat, la souris, la tuméfaction du point d'inoculation se résorbe sans s'abcéder.

Chez le lapin, l'inoculation intra-péritonéale fait des nodules remplis de pus dans lesquels on trouve l'actinobacille, mais pas de grains de massues.

Par contre, l'injection intra-péritoneale chez le cobaye détermine très facilement des foyers noduleux purulents qui renferment une grande quantité de touffes de massues caractéristiques.

L'injection sous-cutanée chez le mouton et chez le bœuf détermine des abcès qui persistent durant des mois, surtout sur ce dernier et dans lesquels on rencontre des touffes de massues caractéristiques et tout à fait identiques à celles de la maladie naturelle.

Nous avons même obtenu chez le bœuf une généralisation de l'affection par des injections sous-cutanées multiples.

Les oiseaux sont réfractaires.

La maladie naturelle s'observe parfois sous forme épizootique, atteignant 15, 20 et jusqu'à 50 % des animaux composant un troupeau: c'est là encore un caractère différentiel avec les actinophytoses des premier et deuxième groupes.

..

Rien n'est plus difficile que d'introduire des modifications dans les connaissances classiques; or nous nous rendons parfaitement compte que ce que nous proposons, n'est rien moins qu'un véritable bouleversement dans la manière d'envisager les actinomycoses, de les classer et même de les dénommer.

Cependant, nous n'hésiterons pas à soutenir de notre mieux nos propositions, parcequ'elles nous paraissent à la fois simples et en parfaite harmonie avec l'exactitude des faits.

Aujourd'hui il n'y a plus de doute que l'actinomycose regardée comme entité morbide unique ne peut plus être admise puisqu'un nombre déjà grand de parasites microbiens, [n'ayant même parfois aucune parenté, peuvent faire des lésions semblables et s'y présenter avec des caractères communs.

Il est devenu absolument nécessaire de faire des groupes basés sur les caractères morphologiques, cultureux et pathogènes des parasites qui déterminent les lésions classées jusqu'ici sous le nom d'actinomycose et de pseudo-actinomycose.

Nous devons souligner que notre classification englobe notamment les streptothrix dont la division en groupes s'impose également, même comme une nécessité matérielle, tellement seraient variées les espèces si on continuait à se borner aux descriptions individuelles, parfois assez incomplètes, des exemplaires rencontrés un peu partout.

Rien ne nous semble plus facile à classer que les streptothrix, tout au moins dans un ordre scientifiquement acceptable et en suivant la voie que nous avons tracée. On pourra remarquer, en effet, qu'en déterminant les caractères spécifiques de notre premier groupe (streptothrix actinomycos), nous avons fait peut-être, la besogne la plus ingrate, tellement variés étaient les aspects de ces streptothrix.

Il ne s'agit pas, bien entendu, de nier l'existence des streptothrix isolés jusqu'ici et souvent fort bien décrits; mais seulement d'en faire une étude comparée et systématique, analogue à celle que nous avons faite pour les réunir ou les séparer suivant leurs caractères spécifiques.

Ce travail aura encore le bénéfice de retirer du groupe des streptothrix et des actinomycos, des microbes comme le bacille de la nécrose (streptothrix cuniculi) qui n'appartient pas du tout à ce groupe.

L'importance qui s'attache à la connaissance exacte de la nature des parasites qui déterminent les actinophytoses ou les streptothricoses n'est pas seulement d'ordre purement scientifique; cette connaissance est encore d'un intérêt capital au point de vue de la prophylaxie et du traitement de ces affections.

Nous ne resterons pas toujours impuissants, surtout contre certaines formes d'actinophytose et de streptothricose; à ce moment, il est certain que les moyens d'action varieront avec la nature des parasites spécifiques.

Pour notre part, nous espérons, toutes les fois que l'occasion s'en présentera, apporter notre contribution à la classification des actinophytoses, comme des streptothricoses.

Si maintenant, on veut connaître notre opinion sur la valeur actuelle des classifications générales des microbes, nous dirons qu'elles ne peuvent avoir rien d'absolu, parceque nous ne connaissons encore qu'une quantité relativement infime de ces microbes. Les efforts qui sont faits préparent d'une façon fort utile les éléments du problème en même temps qu'ils nous permettent de faire des groupes plus convenables pour les études et parfois d'en tirer des applications pratiques; mais nous devons bien être sûrs que dans un avenir, sans doute lointain, une classification générale des microbes, vraiment digne de ce nom et comparable à la classification botanique, modifiera la plus grande partie de nos classifications actuelles.

Pour le moment, nous n'en sommes encore qu'aux *classifications transitoires*; celles-ci doivent logiquement subir à chaque progrès nouveau, des modifications qui les amènent peu à peu au degré de perfection dont nous parlions quelques lignes plus haut.

Conclusions.

1. Le mot *actinomycoze*, regardée comme entité morbide unique ne peut plus être admise, puisqu'un nombre, déjà grand, de parasites microbiens n'ayant parfois aucune parenté, peuvent faire des lésions semblables et s'y présenter avec des caractères communs.

2. Nous proposons le mot *actinophytose* pour toutes les affections dans lesquelles on trouve des grains avec massues roujonnées. Pour spécifier ces Actinophytoses il faut faire suivre le nom du parasite.

Exemple: Actinophytose à *Streptothrix actinomyces*. Actinophytose à *Actinobacille*.

3. Pour les maladies à *Streptothrix* sans formation de massues, nous proposons le nom de *Streptothrix*.

Exemple: *Streptothricoses* à *Streptothrix farcinica*.

4. Pour les affections ressemblant à l'*actinophytose*, mais sans massues et sans *Streptothrix*, on pourrait donner le nom de *pseudo-actinophytoses*.

Nous présentons trois groupes d'actinophytoses avec leurs caractères spécifiques bien déterminés et tout à fait *distincts* les uns des autres.

«TRATAMIENTO DE LA RABIA POR EL MÉTODO DE HÖGYES»

por los Dres. F. MURILLO y LLAVADOR (Madrid).

El esfuerzo de numerosos investigadores y la colaboración indispensable del tiempo, comienzan á esclarecer, siquiera sea con luz tenue y vacilante, el oscuro problema de la rabia. Y á medida que los resplandores crecen y las tinieblas se disipan, con mayor fuerza se destaca la colosal figura de Pasteur y á mayores extremos obliga la admiración por sus maravillosas intuiciones. A manera de las obras pictóricas que de cerca aparecen confusas y deformes, pero que vistas á la conveniente distancia, seducen por la belleza y perfección de su total conjunto, así también la obra de Pasteur, vista en 1885, pudo

semejar á muchos osadía imperdonable, absurdo terapéutico, y ser hoy contemplada á través de los descubrimientos posteriores, motivo de universal admiración y superior timbre de gloria.

El mismo Peter, rendido por la evidencia, sería en los momentos actuales, probablemente el primero en lamentar las acerbos críticas, que tanta resonancia tuvieron frente á las innovaciones de su inspirado compatriota. Pasteur, aleccionado por sus propios descubrimientos, no hizo más que seguir el mismo camino que le había conducido al triunfo en la vacuna contra el cólera de las gallinas, el carbunco y la erisipela de los cerdos. Sabiendo que las inoculaciones de virus atenuados inmunizan contra el virus natural, el problema se redujo para él á idear nuevos métodos que le permitieron preparar á voluntad toda una escala de virulencias distintas. Pronto halló la manera de exaltar el virus á su máxima potencia, con las inyecciones intracranianas, practicadas en serie no interrumpida de conejos, hasta obtener el virus fijo: y pronto también encontró la manera de atenuarlo, ya por pases sucesivos de mono á mono, ó ya sobre todo, por la desecación gradualmente más íntima de las médulas procedentes de conejos muertos de rabia. De esta manera podía tener á su disposición partiendo de dosis inmutables,—el virus fijo que mata en siete días (por trepanación) y la médula desecada de catorce días que no mata nunca,—una gama de virulencias distintas que de menor á mayor, en inyecciones sucesivas, inmunizan el organismo y lo hacen refractario al desarrollo del virus rábico.

Tal es el fundamento del método de Pasteur; pero lo admirable está en haber precisado y calculado, sin más precedentes que los ensayos de Galtier, un sistema de inmunización nuevo, para una enfermedad en la cual tuvo que andar completamente á ciegas porque en sus demás descubrimientos de terapéutica profiláctica, contaba con un gran apoyo; contaba con el conocimiento y estudio material y detallado del agente productor de las respectivas enfermedades, mientras que aquí no había visto la causa, ni se ha visto después, ni se sabe en qué consiste, ó cuál es su naturaleza.

Dos hechos, enlazados uno con otro, le sirvieron de guía. Primero halló que el sistema nervioso es el lugar donde con preferencia marcada y casi exclusiva se desarrolla el virus rábico, y después ideó el método de las inyecciones intracranianas submeníngeas, que le permitían reproducir á voluntad el padecimiento de una manera típica y constante.

Resulta de esto que, cualquiera que sea el agente causal de la rabia, Pasteur lo cultiva *en vivo* y lo maneja, exalta y atenúa, á pesar de

permanecer ignorado, con la misma certeza práctica que antes tuvo al cultivar en medios artificiales, exaltar, y atenuar el poder patógeno de diversas bacterias. Mas así como en ellas se supone, con razón, que sea cualquiera el método, la atenuación se verifica siempre por pérdida de *calidad*, por debilitación del poder patógeno, en el virus rábico suponen Pasteur y Högyes que la atenuación no atañe á la calidad sino á la *cantidad*; no á las propiedades biológicas, sino al número. Es decir, que en el «virus fijo», el bulbo ó la médula contienen el *máximum* de materia patógena en un volumen definido, y la desecación no hace más que disminuir la cantidad de dicha materia para el mismo volumen, sin alterar su íntima virulencia. Así la médula desecada de dos, tres, cuatro, cinco, hasta catorce días, va perdiendo sucesivamente *cantidades* cada vez mayores de materia patógena, hecho que se traduce por la prolongación gradual y escalonada del período de incubación en los animales sujetos á experiencia, correspondiendo á mayor desecación más largo período, hasta el día 14, que, ya por no contener ningún virus, ó contenerlo en cantidad insignificante, la inyección subdural no engendra trastornos apreciables.

La base que dió lugar á la concepción de esta hipótesis, es la siguiente; parece natural que si el período de incubación se prolonga por efecto de la atenuación de las médulas, luego, para recobrar la primitiva potencia, necesita el virus nuevos y sucesivos pases, como ocurre con otras vacunas.

Pues bien, aquí no sucede tal cosa: el «virus fijo», atenuado por desecación é inyectado en el cerebro de un conejo, produce la rabia en diez, quince, veinte ó más días, según que la desecación sea mayor ó menor; pero si con el bulbo de cualquiera de ellos, muerto en pleno período paralítico se inyecta otro conejo, éste muere en siete días, lo que equivale á decir que el virus recobra instantáneamente toda su potencia sin necesidad de nuevos pases, sin necesidad de nuevos *cultivos*.

Este salto desde la atenuación exagerada á la máxima virulencia se explica admitiendo con Pasteur que para engendrar la hidrofobia se requiere una cantidad *x* de virus, cantidad que en el llamado fijo llega á su óptimo desarrollo y en las médulas sucesivamente atenuadas sufre una disminución progresiva, pero constante, según la mayor ó menor desecación, de modo que si un conejo muere en siete días y otro en veinte, al morir contienen los dos igual cantidad de virus, y sus bulbos respectivos reproducen la enfermedad en el mismo plazo, en siete días.

La explicación que antecede, plausible para el «virus fijo, y cuan-

to con él se relaciona, no es ya tan aceptable cuando se comparan las diversas incubaciones á que da lugar el virus de la calle, si bien cabe argumentar que la cantidad designada por x en el párrafo anterior es un minimum que admite agregaciones, las cuales acortan sucesivamente el periodo de incubación hasta llegar al virus fijo.

Parece, sin embargo, menos violenta y más conforme con el estado actual de los conocimientos en materia de inyecciones, la opinión, francamente expresada por Schüder, el cual sostiene que las lesiones y el síndrome de la rabia se deben á la acción de toxinas elaboradas por el microbio específico desconocido y que las diferencias entre el «virus fijo» y el virus de la calle obedecen á una distinta intensidad morbígena de dichas toxinas.

Y la verdad es que las alteraciones que la célula nerviosa experimenta (carie y cromatolisis) tan semejantes á las producidas por el tétanos, botulismo, etc., el hecho de contener el sistema nervioso materia virulenta antes de que los primeros síntomas aparezcan y la analogía con otras infecciones de las cuales sabemos que las diferentes razas de una misma bacteria elaboran toxinas de muy diversa intensidad, y que por pases seriados un germen poco virulento se convierte en altamente patógeno y mortal, inclinan el ánimo en favor de la opinión de Schüder y explican las diferencias de intensidad de los distintos virus rábicos.

Se comprende ahora, previas las explicaciones que anteceden, el método de Pasteur y su mecanismo íntimo.

Supuesto que el período migratorio (1) de la rabia natural es muy largo, la cuestión se reduce á aprovecharlo sin pérdida de tiempo, introduciendo en el organismo sustancias que provoquen una inmunidad activa.

Que dicho inmunidad se produce lo había demostrado ya Babes en los animales y posteriormente Tizzoni y Centani que á fuerza de inmunizaciones enérgicas llegaron al punto de obtener un nuevo antirrábico.

Pero la demostración completa de que también en el organismo humano el método de Pasteur se reduce á lo que hoy se llama una *inmunización activa*, se debe á R. Krauss y B. Kreissl, que en un trabajo

(1) Para evitar confusiones convendría dividir la evolución de la rabia en tres periodos: 1.º migratorio, representado por el tiempo que invierte el virus en transportarse desde el sitio de la mordedura hasta los centros nerviosos; 2.º de incubación, que es el que transcurre, según demostró Högyes, desde que el virus llega á los centros nerviosos hasta que aparecen los primeros síntomas de excitación ó de parálisis, y 3.º terminal ó propiamente morbo-so. F. M.

reciente, llegan á establecer: 1.° Que en el suero normal no existen sustancias rabicidas. 2.° Que estas sustancias aparecen á los veinte ó veintidós días de terminar el tratamiento, y 3.° que en algunos individuos ni antes ni después de los veintidós días se acumulan en la sangre cuerpos antirrábicos.

Estas conclusiones nos permiten deducir algunas consecuencias de verdadera importancia.

En primer lugar, explican la razón de algunos fracasos, porque al igual de todos las demás infecciones precisa contar en ésta con el factor *individuo* desde el momento en que los hay refractarios á la producción de la inmunidad.

En segundo lugar, manifiestan por qué los mordidos por perros rabiosos deben acudir cuanto antes al tratamiento. Entre los catorce días de inyecciones y los veintidós que tarda en establecerse la inmunidad, suman un período de tiempo muy cercano al promedio cronológico señalado para la explosión de la rabia en la especie humana.

Y, por último, la analogía con otras inmunizaciones activas obliga á admitir para la rabia el principio de la inmunización lenta y gradual, ya que de otra manera nos expondríamos á provocar graves daños, tanto más sensibles cuanto menos necesarios, y tanto más de temer cuanto que desconociendo en absoluto el agente causal de la rabia, apenas si atisbamos algo de su biología, y no podemos aplicarle aquella variación de métodos exactos que sin esfuerzo aplicamos á otros agentes morbosos.

Esta dificultad precisamente es la que nos ha inclinado con aplauso del Director, Sr. Cajal, á establecer en el Instituto de Alfonso XIII el tratamiento de Högyes, que, basado en la atenuación del virus por dilución, tiene sobre el de Pasteur dos ventajas: la sencillez y la exactitud.

En cuanto á la sencillez, baste decir que en vez de cuidar y vigilar diariamente 14 médulas, tenerlas á temperatura constante y lograr una igual desecación, con el método húngaro no hay que preocuparse de nada parecido.

Logrado el «virus fijo» y trepanando á diario uno ó dos conejos, se tiene siempre médula fresca, de la cual se pesa con exactitud un gramo para preparar la solución madre; de ella se derivan las demás diluciones sin otro cuidado que el de emplear las prácticas asépticas de rigor.

Lo relativo á la exactitud se concibe fácilmente; si todos los conejos trepanados tuviesen el mismo peso, sus médulas tendrían el mismo espesor, y sometidos á una manipulación común sufrirían el mis-

mo grado de desecación; pero como entre los ejemplares de una regular conejera los hay de muy diverso tamaño, aunque sean todos adultos, las médulas resultan cada día de diverso espesor, y sometidas al mismo procedimiento sufren grados distintos de desecación, y, por tanto, de atenuación.

Así puede resultar una médula de catorce días; si es recia, menos atenuada que una de diez. si es fina, mientras que en el método de Högyes como las diluciones se hacen con peso y medida, la atenuación resulta siempre matemáticamente igual.

Por último, tampoco es despreciable la ventaja de que á diario se maneja solamente una médula en vez de varias ó muchas (según el número de casos sometidos á tratamiento), y claro es que por este concepto disminuyen no poco las probabilidades de infección secundaria.

Lo cierto es que en los varios miles de inyecciones hipodérmicas que suponen los 120 casos tratados hasta la fecha, no hemos visto presentarse ni un sólo absceso.

Sometemos al juicio de nuestros compañeros la estadística de los primeros 100 casos tratados en el departamento antirrábico del Instituto de Alfonso XIII.

En ella figuran 102 casos, por descontar 2, que desaparecieron de Madrid á poco de comenzar el tratamiento. Eran casos leves y no tuvieron paciencia para continuar hasta el fin. A los 3 meses de terminado el tratamiento, recabamos de las autoridades ó de los mismos enfermos un documento que acredite el resultado, y esta colección la archivamos, poniéndola á disposición de cuantos quieran comprobar la exactitud de nuestra estadística.

Apoyados en esta sólida base, podemos proclamar que en los primeros 100 casos no hemos sufrido ninguna baja, resultado que nos anima á proseguir en el empleo del método Högyes, y que confirma los notables éxitos del autor en su Instituto de Budapesth. (1)

CONCLUSIONES

1.^a El tratamiento antirrábico se debe considerar hoy como una *inmunización activa*, lograda por la inyección de virus, sucesivamente más atenuado en escala gradual ascendente.

(1) Högyes aplicó, en serie comparativa de varios miles de casos, el tratamiento por el método de las médulas desecadas y el tratamiento por el método de las diluciones, obteniendo por el primero una mortalidad de 1,49 por 100 y por el segundo de 0,53.

2.^a La atenuación del «virus fijo» y la distinta potencial del virus de la calle se deben, no como creía Pasteur y admite Högyes, á la disminución de *número* ó *cantidad* del agente causal de la rabia, sino á diferencias de *calidad* ó virulencia, como ocurre con los demás microorganismos morbígenos conocidos.

3.^a El método de Högyes es más sencillo, más exacto y de resultados mejores que el de Pasteur.

4.^a Nuestra primera estadística de 100 casos, á pesar de contar algunos muy graves, no ofrece ninguna defunción, como puede verse por los documentos recabados á los 3 meses de terminar el tratamiento.

DOS CASOS DE ENDOTELIOMA DE LAS MENINGES CEREBRALES

por el Dr. LEOPOLDO LOPEZ GARCIA (Valladolid).

Las neoplasias llamadas endoteliomas, han recibido acepciones tan diferentes que ha sido imposible llegar á un acuerdo unánime, no sólo sobre su significación, sino sobre el grupo de tumores en que deben incluirse. Considerados primeramente como una variedad de las neoplasias conjuntivas sarcomatosas, cuya opinión sostienen muchos aún, dándoles las denominaciones de tumores fibroplásticos de la duramadre (Cruveilhier, Leber), sarcomas angioltíficos (Cornil y Ranvier), sarcomas de las serosas, sarcomas endoteliales (Neumann); fueron clasificadas de un modo indeterminado como psaumomas por Virchow; hasta que Robín los llamó epitelomas de las serosas y Lancereaux les asignó el epíteto de endoteliomas.

Los endoteliomas ó tumores formados por la neoformación de células endoteliales forman un género aparte; los más determinados y conocidos son los de las serosas, pues los de los órganos y los huesos son neoplasias que no se encuentran completamente individualizadas.

Habiendo tenido la fortuna de estudiar las piezas patológicas de dos casos de endoteliomas de la duramadre, hemos creído de algún interés redactar esta nota, bajo el concepto principalmente de la Anatomía patológica, á fin de dar cuenta de ella en la sección correspondiente del XIV Congreso internacional de Medicina.

Expondremos el primer caso, resumiendo antes los datos clínicos de la historia publicada en el «Boletín de alumnos internos de la Facultad de Medicina de Valladolid.»

Mujer de 78 años, casada, múltipara: buen género de vida, constitución buena; sin más antecedentes que un hermano murió paralítico. Empezó á sufrir en Marzo de 1900 calambres en los dedos de las manos, cayendo un día al suelo con pérdida de conocimiento. sin saber el tiempo que permaneció así, pues cuando recobró el conocimiento se encontró en su casa, percibiéndose que no podía mover el brazo y pierna izquierda. En este estado continuó cinco meses, y en

Agosto de 1900 ingresó en la clínica médica del Dr. Simonena. El 7 de Octubre se apreciaba lo siguiente:

Estado actual.—Decúbito supino inclinado al lado izquierdo sin poder cambiar de postura sin ayuda de otra persona; cara sonrosada, carnes flácidas, demacración. Brazo y pierna izquierda inertes sin poder ejercer ningún movimiento, disminución de volumen con relación al opuesto, apreciándose más baja la temperatura de ese lado que del resto del cuerpo. Sensibilidad calorífica y térmica disminuídas en el lado izquierdo. Nada anormal en la cara, sólo hipoestesia.

Inteligencia relativamente clara en una mujer de su edad y condiciones. Sometida á varias medicaciones, continuó sin grandes variaciones, hasta que con gran decaimiento y afonía falleció el día 29 de Octubre.

Autopsia.—Abierta la cavidad craneal, se encontró al separar la duramadre un tumorcito adherente á ella, del tamaño de una pequeña nuez en relación con el lóbulo parietal superior derecho, el que había rechazado hacia adelante y abajo la circunvolución parietal ascendente, cuya mitad superior está atrofiada, teniendo la mitad de anchura que el resto de la circunvolución, y el tercio aproximadamente, de la circunvolución frontal ascendente contigua. Enucleado el tumor, quedó un hueco grande midiendo centímetro y medio de profundidad. El tumor es duro, resistente; el corte en la parte cercana á la duramadre tiene consistencia osea: la seccion longitudinal presenta una superficie roja.

El tronco basilar y ramas colaterales ateromatosas: en el cayado aortico, una placa de aspecto cartilaginoso, coronaria anterior con placas, pero permeables. Tejido muscular del corazón blando, color de hoja seca. El encefalo se endureció en alcohol, y dando los cortes de Pitres, se encontró al nivel de la cápsula interna, un foco de hemorragia y reblandecimiento, de color de ocre, que abarcaba toda la cápsula, y el núcleo intraventricular.

Estudio anatomo-patológico del tumor.—La neoplasia, de la que se nos confió el exámen, tenía el volúmen de una pequeña nuez, su superficie era irregular con pequeños mamelones, como puede verse en el dibujo, la consistencia era dura y estaba unida á un trozo de la duramadre por un pedículo y pequeño nódulo que se desprendía en parte de la masa general neoplásica.

La superficie del corte verificado era rojiza, granujienta al tacto, de consistencia casi osea en las inmediaciones de la duramadre, y algo más blanda en el resto.

Para el estudio histológico del tumor, hemos verificado cortes al

estado natural, lo cual fué difícil y no pudieron ser muy finos por las sales calcáreas que le incrustaban; otros trozos se sometieron á los líquidos decalcificantes de Valdeyer y picronítrico de Mayer, pudiendo entonces obtener cortes mejores. Colorados estos por el carmín, tionina, Vanflessen y Romanwisky, se apreció por la observación microscópica un tejido formado de aglomeraciones de grandes células lameliformes y fusiformes de una longitud de 15 á 20 micras. Estas células están orientadas en haces que siguen direcciones varias, viéndolas seccionadas á lo largo, al través y oblicuamente, y aun describiendo remolinos. Muchos de estos haces se disponen en capas como estratificadas alrededor de centros como de orientación, y también alrededor de los vasos. Estos son abundantes y con túnica propia. Infiltrando en variable intensidad este tejido, se aprecia en los cortes no sometidos á la decalcificación una infinidad de gránulos, brillantes, refringentes, que son sales calcáreas, especialmente carbonatos, por la efervescencia tumultuosa que dan, añadiendo entre el porta y el cubre una gota de ácido clorhídrico. También la calciosis se aprecia en algún sitio en forma de agujas irregulares y de masas globulosas como perlas redondeadas, alrededor de las que se orientan en estratificación, las grandes células endoteliformes.

Aunque á primera vista parecía un sarcoma con calciosis, al considerar las células lameliformes, su orientación y la constitución de algunas perlas, así como la infiltración calcárea en diversas etapas, establecimos el diagnóstico histológico de *Endotelioma fibro-celular con calciosis especialmente difusa*. Este caso, aparte del estudio de la neoplasia, tiene de interesante la coexistencia de una hemorragia cerebral al nivel de la cápsula interna; siendo ésta la que determinaba los síntomas clínicos, pudiendo considerarse el endotelioma como un hallazgo de autopsia.

El segundo caso no tiene historia clínica por tratarse de un hallazgo de anfiteatro, debiendo esta pieza al alumno de Técnica Anatómica, Sr. Clemente Cuervo, que estando sacando un cerebro para estudios anatómicos en Valladolid se encontró con que al separar la duramadre había adherente á ella, en el lado izquierdo, un tumor del tamaño de una naranja pequeña, que se introducía en una oquedad ó depresión, que el neoplasma había fraguado en la misma substancia cerebral del lado izquierdo.

Estudio anatomo-patológico.—Hemos dicho que el tamaño era como una naranja pequeña; la circunferencia menor era de 17 cm. y la mayor de 20; el peso, de 70 gramos. Estaba adherido á la duramadre, en una extensión de 3 1/2 centímetros, en un sentido, y de 4 en otro.

El aspecto exterior era mamelonado, irregular, uniforme, con surcos de poca profundidad. Presenta un punto de la superficie más aplastado, y en él está adherido á la duramadre. El color era rosáceo y al corte, la coloración grisácea, la consistencia apretada; no se obtenía jugo por el raspado y sí algunos grumos pequeños, que contenían globulos calcáreos. Por las disociaciones, se obtuvieron corpúsculos redondeados, formados de capas concéntricas estratificadas, muchos con calciosis en forma de gránulos ó de verdaderos globos. Estas preparaciones daban efervescencia por los ácidos.

Verificados cortes microtómicos, previa fijación é induración en el formol y el alcohol, resulta que por el examen microscópico se aprecia un tejido formado principalmente de cuerpos globulosos, de tamaño variable, como los globos epidérmicos grandes de un epitelioma, constituidos de células anchas lameliformes, pero delgadas, que se disponen en estratificación como las hojuelas de una cebolla. Estos cuerpos, globulosos como perlas, presentan mucha infiltración calcárea en grados diferentes; además, estos cuerpos, estratificados en muchos puntos, se juntan unos á otros, dejando espacios de extensión variable, que están ocupados por un tejido que ya se aprecia de células ovoideas ó fusiformes ó de naturaleza fibrilar y conectiva.

Por este tejido caminan vasos con pared propia, y muchas veces llenos de sangre, viéndose los globos ó perlas como rodeando al vaso, como si estuvieran en relación íntima con algunos ramos vasculares, pero no pudiendo sorprenderse una continuidad de los ramos vasculares con los globos estratificados.

Algunos de los globos estratificados han experimentado modificaciones interesantes, no contienen calcificación, se han hecho más restringentes y se tiñen más intensamente por la eosina y la fuchsina ácida. Sus células casi han desaparecido y el globo está hialinizado y compacto.

Al considerar las tres clases de elementos, ó sea un tejido como de un sarcoma fasciculado, con vasos abundantes, en variables etapas y globos endoteliales, el diagnóstico histológico de endotelioma perlado con calciosis, era evidente, pues la presencia de los globos ó perlas es característica.

Estudio de las relaciones del tumor con el hemisferio cerebral.—Hemos indicado ya que la masa neoplásica se introducía en una profunda depresión de la cara externa del hemisferio cerebral izquierdo, al nivel del lóbulo parietal. La depresión, como puede verse en las fotografías, era ovoidea, extendiéndose verticalmente con un diámetro mayor de 7 cm. y transversal de 5, con una profundidad varia-

ble de 2 cm. en la parte anterior inferior y de 4 1/2 en la parte superior posterior. El fondo de la depresión era irregular, viéndose en el mismo las circunvoluciones deprimidas, pero de un modo desigual, como puede observarse en la fotografía del cerebro; la piamadre y la aracnoides subsisten, cubriendo las circunvoluciones, que están deprimidas y rechazadas por el crecimiento concéntrico gradual y lento del endotelioma. Cuando se seccionó unos trozos de las circunvoluciones deprimidas en el fondo de la oquedad, se ha visto que el espesor de la capa gris era irregular y en los sitios más comprimidos había disminuído cerca de la mitad.

Para estudiar histológicamente las lesiones de estas circunvoluciones se verificaron cortes microtómicos, colorándolos por la tiónina ó el azul policrómico de una, y descolorándolos por el procedimiento de Philippe et Gotard. Por el examen microscópico de estas preparaciones se ve que la superficie irregular de las circunvoluciones está cubierta por la aracnoides y piamadre, apreciándose en la superficie de la primera alguna perla endotelial aislada, que ha quedado adherida y otras más pequeñas como en vía de formación. El tejido de las membranas dichas, se encuentra infiltrado de elementos redondeados y leucocitos, y los vasos que la surcan están afectos de una gran hiperemia, con acúmulos perivasculares de leucocitos. En la substancia propia de la corteza cerebral, se reconocen con dificultad los elementos, pues las células están disminuidas de volumen, sus prolongaciones se aprecian mal y algunos casi se observan; en el protoplasma no se aprecian los cuerpos cromófilos, colorándose de un modo difuso; el núcleo muy reducido de tamaño, casi se colora. En algunas células se aprecian vacuolos, en algún punto de su masa.

Las lesiones que por lo tanto se apreciaron en la corteza cerebral, correspondían á una hiperemia por extaxis de las membranas y una hipertrofia y atrofia por compresión de los elementos nerviosos.

Como complemento al estudio de éstos casos, creemos pueden establecerse las siguientes

CONCLUSIONES

1.^a Existen anatomo-patológicamente neoplasias formadas por la neoformación de células endoteliales, que pueden denominarse *Endoteliomas*.

2.^a Los endoteliomas más conocidos ó individualizados, son los de las serosas y especialmente de la duramadre.

3.^a Pueden admitirse dos variedades: el perlado (como nuestro segundo caso), y el fibrocelular ó fasciculado (primer caso); con transiciones de una á otra, indicio de la unidad anatómica de la neoplasia.

4.^a Los endoteliomas son aptos para experimentar la calciosis, y también en los perlados se observa una transformación como hialina, que conduce á la retracción y casi desaparición de las células, de los globos ó perlas.

5.^a Estos endoteliomas, son considerados de diferente manera, por los anatomo-patólogos; unos los incluyen entre los sarcomas, mientras que otros, al considerar la morfología de sus células, la formación de perlas, así como la ausencia de células embrionarias, los incluyen en el grupo de tumores epiteliales, con la denominación de Endotelioma, á cuya opinión nos adherimos.

6.^a El término Endotelioma lo creemos adecuado, pensando que su colocación debe ser entre los epitelomas y los sarcomas, estableciendo la transición de unos á otros.

7.^a Estos endoteliomas no se infiltran entre los elementos nerviosos, sino que rechazan las circunvoluciones, comprimiéndolas lenta y progresivamente, fraguándose oquedales en la materia cerebral, y produciendo hiperemias, infiltraciones leucocíticas y la hipotrofia, y atrofia de las células piramidales.

8.^a Los endoteliomas son en ocasiones, compatibles con la ausencia de síntomas de tumor cerebral, según la marcha y región cortical que puedan interesar.

9.^a Los endoteliomas de la duramadre son de diagnóstico histológico fácil, su pronóstico anatómico es benigno y solo pueden causar gravedad clínica según su localización.

10.^a Los endoteliomas de la duramadre, son con frecuencia hallazgos de autopsia y de anfiteatro.

Discusión.

Dr. EDUARDO DEL RIO (Madrid): Dada la difícil clasificación del endotelioma, si ha de ser considerado como tumor de naturaleza epitelial ó conjuntiva y siendo en nuestra opinión de origen perfectamente definido (epitelial), excito al Dr. López á utilizar el reactivo Kolosonk para demostrar los puentes de comunicación, detalle en nuestro concepto que serviría como característica diferencial.

Dr. LOPEZ GARCIA (Valladolid): Contesta al Dr. del Río que los endoteliomas y especialmente los de la duramadre, los ha incluido entre las neoplasias de naturaleza epitelial, sino que por los caracteres anatomo-patológicos algo diferentes de los otros tumores epiteliales, aun siendo los endoteliomas tumores epitélicos cree que deben

colocarse en el último grupo de los epiteliales, como sirviendo de transición para entrar en el estudio de las neoplasias sarcomatosas.

Respecto al empleo del reactivo de Kolosóok, lo empleará oportunamente en otros casos; pero duda que tenga aplicación para demostrar los puentes intercelulares en las células de los endoteliomas, porque las células de estos tumores no están constituidas ni agrupadas exactamente lo mismo que las endoteliales normales, pues el carácter de la atipia es la dominante en todas las neoplasias.

Da las gracias al Dr. del Río por su intervención en la discusión y hace resaltar la importancia de estos tumores por lo relativamente raros, pues en los 10 años que estuvo de auxiliar de Anatomía patológica en Madrid, no pudo observar ni un caso, y en los 15 que lleva de profesor en Valladolid, sólo ha podido conocer los dos casos que ha sometido á la consideración del Congreso en su comunicación.

Mr. MONTI (Pavia): Après avoir fait remarquer l'importance de la communication de Mr. López García demande si l'auteur, dans ses recherches a réussi à établir d'une manière assez sûre la souche d'origine des tumeurs étudiées. La solution d'une telle question pourra nous donner une idée exacte sur la place des endoteliomes dans la classification des tumeurs.

Mr. LOPEZ GARCIA répond à Mr. Monti que dans les deux cas qu'il à exposés, l'origine des tumeurs était dans l'endotelium de la duremère. Il croit que les endotéliomes sont des tumeurs du groupe épithélial, mais qui ont des caractères un peu différents des autres épitheliomes et carcinomes et pour cela il les étudie dans son programme et classification, dans le dernier groupe des néoplasies épithéliales

Il exprime ses remerciements à Mr. le Prof. Monti pour avoir discuté sa communication.

No se han recibido los clichés que se mencionan en esta comunicación.

• RESULTADO DE ALGUNAS INVESTIGACIONES HECHAS SOBRE LA LOCALIZACIÓN CEREBRAL DE SINTÓMAS VISUALES •

por el Dr. ENRIQUE SUÑER Y ORDÓÑEZ (Madrid).

Con objeto de adquirir alguna experiencia personal sobre la tan debatida cuestión de la localización cerebral de los trastornos visuales más comúnmente observables en la clínica, he realizado algunas

modestísimas investigaciones personales, que me atrevo á presentar á este Congreso, contando de antemano con su benevolencia.

Los resultados, aunque poco numerosos de mis trabajos, tienen la particularidad de no coincidir exactamente con ninguna de las teorías exclusivistas que dominan este asunto de la Fisiología patológica, y podemos reducir á tres fundamentales: la *parietal* de Fenier, la *occipital* de Munik y la *calcarina* de Henschen.

Después de estos brevísimos antecedentes, paso á exponer los datos que poseo y que los dividiré para su más fácil comprensión en experimentales y clínicos.

Datos experimentales.

Once vivisecciones he realizado: dos en gatos y las nueve restantes en conejos.

De los once animales operados he perdido tres por riesgos manuales de la intervención. En los ocho restantes he podido observar los resultados que á continuación expondré, clasificados con arreglo á los efectos obtenidos:

A Experimentos en los cuales pude observar la hemianopsia.

En el primer animal que operé, un gato, hice una craneotomía, aplicando á la técnica vivisectórica el procedimiento de Doyen en el hombre, que comprendía la totalidad de la porción parietal izquierda y gran parte de la región occipital. Excindidas extensamente las meninges, separé, valiéndome de las tijeras, una parte de la corteza correspondiente á la región parietal y que comprendía casi exclusivamente el *gyrus angular*. Reaplicado el colgajo óseo-perióstico-cutáneo, suturada la herida y puesto el apósito, se pudieron apreciar á las pocas horas trastornos visuales marcados en el ojo derecho. Todas las pruebas realizadas me hicieron sospechar que estaba hemianópsico.

Este animal sobrevivió veintidos días á la operación, en el transcurso de los cuales aprecié siempre trastornos idénticos en la visión; solamente, conforme transcurría el tiempo, con el ojo izquierdo vendado andaba y se dirigía mejor que los primeros días por la habitación en donde lo tenía, lo que he atribuido, dicho sea de paso, á un conocimiento adquirido *a posteriori* de las condiciones del local, representado por las imágenes percibidas con el ojo sano y almacenadas en forma de recuerdos, á los que se añadía una educación más esquisita del acto, que facilitaba la orientación. Sin embargo, el aspecto del animal no podía dejar la menor duda acerca de la existencia de

un marcado defecto visual en el lado derecho; en el ojo izquierdo no me fué posible comprobar ninguna perturbación.

Por ciertos motivos deplorables no pude hacer la autopsia ni conservar el cerebro de este animal.

Las experiencias realizadas en los conejos con algún resultado han sido siete. Como prueba de lo que afirmo y como objeto de estudio de la lesión, presento sus reproducciones fotográficas.

En la vivisección de la figura 1.^a produjo la lesión extirpando con el bisturí un gran trozo de la cara externa y parte superior de la porción occipital del hemisferio izquierdo. Después de diferentes pruebas y durante los siete días que conservé este animal me pude convencer que padecía una pérdida muy extensa de la visión en el ojo derecho que calificué de hemianopsia. Indudablemente, aunque acaso, algún resto de visión quedaba en este lado, puesto que sobre todo era muy notable la diferencia en la marcha, en la manera de orientarse, en el número de tropiezos, cuando le dejaba libre el ojo derecho y cuando le vendaba los dos ojos, aún dejando sin comprender en el vendaje las dos orejas, con el fin de que el sentido del oído le auxiliase.



Fig. 1.^a

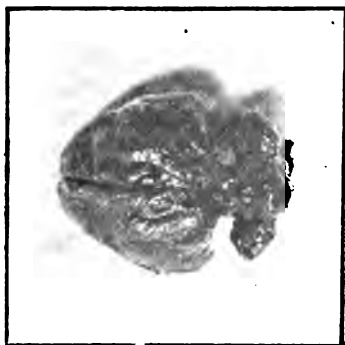


Fig. 2.^a

Esta misma prueba me ha dado iguales resultados en los demás casos en que la he ejecutado.

En la vivisección correspondiente á la figura 2.^a lesioné con bastante limitación la parte supero-externa parieto-occipital del hemisferio izquierdo.

El tiempo de supervivencia fué de seis días. Durante este tiempo comprobé la hemianopsia en el ojo derecho.

En la cuarta vivisección de la serie (fig. 3), la destrucción la hice sobre los bordes superiores de los dos hemisferios y cara interna de los mismos.

Después de numerosas pruebas comprobé la hemianopsia en el ojo derecho. Vivió este animal seis días.

B Experimentos en los cuales pude observar la ceguera.

En la vivisección quinta (fig. 4) produje la destrucción del borde



Fig. 3.



Fig. 4.

superior y cara externa del hemisferio derecho, hasta el ventrículo lateral, y de la cara interna del hemisferio izquierdo.

En los siete días de supervivencia de este animal he podido observar la ceguera total del mismo.

En la sexta vivisección (fig. 5) destruí en corta extensión los bor-



Fig. 5.



Fig. 6.

des superiores y más completamente la cara interna de los dos hemisferios.

Este animal estuvo ciego durante el corto tiempo que vivió (un día).

C Experimento en que pude observar ceguera y hemianopia.

Fué el correspondiente á la figura sexta, en cuyo animal hice recaer la lesión sobre los bordes superiores y la cara interna de los dos hemisferios. Durante seis días ejecuté varias pruebas, por las cuales pude averiguar que este animal estaba completamente ciego del ojo izquierdo y hemianópsico del derecho.

D Experimento dudoso.

En el último experimento (fig. 7) produjo la destrucción de la cara interna de los dos hemisferios, interesando parte de los bordes superiores del mismo.

El animal que utilicé fué un conejillo de Indias, en el cual me fué muy difícil comprobar los efectos post-operatorios. El olfato y el oído en estos conejillos son tan sumamente desarrollados que suplen la función visual admirablemente con ellos. Tengo la evidencia que este animal presentaba pérdida extensa de la visión en ambos ojos; sin embargo no me atrevo á asegurar la existencia de ceguera completa.

Las lesiones las he practicado, excepción hecha del primer animal operado, por medio de termocauterio.

Como apósito he sustituido los vendajes, difíciles de mantener en los animales operados, por el colodion yodofórmico al 10 %, abundantemente aplicado sobre la herida.

Las deducciones que de mis experimentos pueden hacerse son las siguientes:

- 1.^a Las lesiones parieto-occipitales (cara externa) unilaterales producen hemianopsia.
- 2.^a Las destrucciones occipitales de la cara externa de los hemisferios (unilaterales) originan hemianopsia.
- 3.^a Las destrucciones de la cara interna de los hemisferios (regiones occipitales) producen ceguera doble y completa (en algún caso la lesión alcanzaba, además de la cara interna, la parte externa del hemisferio).

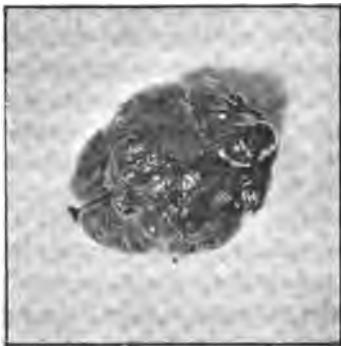


Fig. 7.

En cuanto á hechos clínicos que se refieren á este asunto, puedo presentar la historia de un enfermo recogida por mí en la Clínica quirúrgica, primer curso, á cargo del Dr. Ribera, el año 1898, cuya historia publiqué el mismo año.

Dos experimentos, sin embargo, parecen en contradicción con las afirmaciones anteriormente hechas: el correspondiente á la fig. 3.^a y el de la fig. 6.^a, en el del mismo lado, la pérdida visual es insignificante.

Tomando de esta historia los puntos que se relacionan con la función visual expondré lo siguiente.

«*Antecedentes*: Ingresó este enfermo el 9 de Enero de 1893 en la Clínica quirúrgica, y diecisiete meses antes, encontrándose nuestro enfermo trabajando en el pozo de una mina, un ladrillo, desprendido desde una altura de 40 metros, cayó sobre la cabeza en plena región parietal izquierda. Después de una serie de trastornos, que pusieron en inminente peligro su vida, quedaron permanentes cuando yo hice la observación de este enfermo, los siguientes:

Trastornos visuales: Se aprecia notablemente la falta de agudeza visual; la distinción se le va haciendo más difícil conforme se aleja el objeto, siéndole, á la distancia de un metro muy difícil su reconocimiento.

Hay miopía valuada en ocho dioptrías. Respecto á colores, aprecia con más facilidad el rojo, y los de tonos subidos sobre los de tono apagado.

La lectura le es imposible, y casi imposible la escritura: con mucho trabajo, y después de grandes esfuerzos, logra escribir su nombre.

A pesar de estos trastornos, el enfermo conoce con alguna dificultad las letras; cuando se le escribe ó se le acerca un impreso, deletrea las frases; pero le es imposible reunir las, asociarlas, para componer las palabras (asilabia, ceguera verbal).

Dos exploraciones se han realizado con detenimiento: la oftalmoscópica y la campimétrica.

El examen oftalmoscópico ha permitido observar lo siguiente: pereza pupilar por la excitación luminosa, ligero abombamiento de la papila y pequeñísimas manchas blancas en algunos puntos de la retina en ambos ojos. Además, se nota muy marcada la excavación fisiológica; pero esto es frecuente en sujetos normales.

El examen del campo visual ha dado el siguiente resultado: ojo izquierdo (meridiano horizontal), campo temporal ó externo, normal; campo nasal ó interno, nulo (el enfermo no veía, en este último caso,

el redondel del campímetro hasta que se colocaba en la dirección de eje del globo ocular).

Ojo derecho: campo temporal, nulo; campo nasal, normal.

Existe pues una hemianopsia, por inutilización funcional de la mitad izquierda de ambas retinas».

Sometido á una importante intervención quirúrgica; perdió la vida este sujeto, y en la autopsia, pudiéronse comprobar las siguientes lesiones:

«En el encéfalo: Las que guardan relación con el foco traumático y por lo tanto antiguas, son: destrucción del lóbulo parietal izquierdo (parte superior) á partir de la circunvolución parietal ascendente, siguiendo hacia atrás por la cara externa del lóbulo parietal, pliegue curvo y próximamente dos tercios anteriores del lóbulo occipital izquierdo.

Además se encuentra destruída la parte superior de la cara externa y borde superior del lóbulo occipital derecho.

En estos puntos, en los que se observa hundimiento de la substancia, el tejido nervioso está sustituido por tejido esclerosado. Corresponde esta lesión á la parte hundida de la bóveda craneal, contando las envitosis formadas».

De este caso se deducen, entre otras, dos importantes consecuencias:

1.^a Destrucciones unilaterales extensas de la cara externa de la porción parieto-occipital de los hemisferios, provocan consecutivamente, sólo hemianopsias homónimas.

2.^a La destrucción total del pliegue curvo no produce, como algunos pretenden, cegueras cruzadas, por lo menos al cabo de algún tiempo:

Fundandome en lo expuesto me atrevo á proponer las siguientes conclusiones:

1.^a Las regiones asiento de las alteraciones ópticas cerebrales, se extienden en el hombre por todo el lóbulo occipital, comprendiendo las caras externa é interna, borde superior y punta.

2.^a Las regiones parietales, aun cuando por su lesión provocan trastornos visuales, por alteración de las fibras ópticas subyacentes, probablemente no pertenecen á la categoría de centros de estas alteraciones; puesto que la corteza cerebral de esta región, según los argumentos anatómo-patológicos y clínicos, no está encargada de presidir funciones visuales.

3.^a La hemianopsia se produce siempre en las lesiones unilaterales de las esferas ópticas, señaladas por inutilización funcional de

los tres cuartos internos de la retina del ojo opuesto y del cuarto externo de la del ojo homónimo.

4.^a La ceguera cortical se produce en las lesiones bilaterales de las regiones ópticas cerebrales.

5.^a La ceguera psíquica, débese á la alteración de los centros representativos, cuya localización en las regiones ópticas no está bien conocida.

6.^a En cada esfera óptica existe una gran solidaridad funcional, puesto que las destrucciones en un solo lado provocan idénticos trastornos, aun cuando la extensión de la lesión sea muy variable.

REFLEXIONS SUR LA PATHOCÉNIE DES SYMPTÔMES CAPITAUX DE L'ENTERO-COLITE MUCO-MEMBRANEUSE

par Mr. FROUSSARD (Plombières-les-Bains).

Quelle que soit l'opinion que l'on fasse sur la nature même de l'entéro-colite muco-membraneuse, qu'on la considère comme une identité morbide ou comme un simple syndrome, expression clinique de la réaction de l'intestin vis à vis un état pathologique quelconque intrinsèque, on est forcé de reconnaître une grande fixité dans la manière d'être des symptômes capitaux de cette affection.

Ceux-ci forment la triade symptomatique suivante:

Constipation entrecoupée ou non de fausse diarrhée;

Douleurs;

Rejet par l'anus de mucus ou de fausses membranes constituées par du mucus concret.

Il est donc intéressant de se demander à quelles modifications morbides de l'intestin répondent ces symptômes capitaux.

L'anatomie pathologique ne nous est d'aucun secours pour résoudre cette question. Pas de lésions ou lésions insignifiantes et secondaires; voilà le résultat des quelques rares examens macroscopiques et microscopiques qui ont pu être pratiqués.

Force nous est donc d'avoir recours à l'analyse clinique des symptômes et à l'examen objectif de l'intestin. De tous les moyens d'exploration physique mis à notre disposition, la palpation est sans contredit celui qui nous permet le mieux de nous rendre compte de l'état morphologique de l'intestin.

Parmi les trois symptômes capitaux de l'entéro-colite muco-membraneuse, le premier en date et en importance est la *constipation*.

Il est de toute nécessité de préciser ce terme de «constipation» beaucoup trop vague. Dans l'espèce, c'est de constipation spasmodique qu'il s'agit comme le prouve surabondamment l'examen objectif des matières rendues.

Dans l'entéro-colite muco-membraneuse, la constipation est, en effet, caractérisée par la sécheresse, la fragmentation, la petitesse des matières rendues, plutôt que par leur rareté et le peu d'abondance des selles. Les matières affectent la forme, soit de petites boules (scyballes) quelquefois (ovillées), soit de simples fragments, soit encore de cylindres de la grosseur du petit doigt, d'un crayon. L'hypothèse d'un rétrécissement étant écartée, ces caractères morphologiques de matières sont pathognomoniques du spasme de l'intestin.

La diarrhée, qui vient alterner avec la constipation, est considérée depuis Lassègue comme une fausse diarrhée, constituée par du mucus sécrété au niveau du gros intestin. C'est un phénomène surajouté, qui peut masquer la constipation, mais qui ne la supprime pas.

La palpation du gros intestin, systématiquement et souvent répétée sur le même malade, montre à son tour, des modifications morphologiques de cet organe.

Ce qui frappe tout d'abord c'est:

1° La grande facilité que l'on éprouve à différencier le côlon, dans ses différents segments (sauf le côlon transverse) du reste de la masse intestinale;

2° La forme particulière du gros intestin; il semble vide revenu sur lui-même donnant la sensation d'un cylindre, mobile, de diamètre variable suivant les régions;

3° L'état des parois du côlon; celles-ci semblent épaissies, résistantes aux doigts, difficiles à déprimer. Elles se contractent facilement et fortement sous l'influence d'un mouvement brusque de la main qui palpe.

Suivant le moment ou la région, où à lieu l'examen, le côlon peut aussi revêtir l'aspect d'une corde, d'un tube de plomb gros comme le pouce, ou même seulement comme le petit doigt; il est dur, peu résistant, donnant nettement la sensation de ressaut sous le glissement de la main. Cet aspect est caractéristique de la contracture. Dans d'autres circonstances, une partie du côlon peut être distendue sous la forme d'une ampoule. Le contenu est gazeux, comme en fait foi la sonorité de tonalité, variable toutefois. Les parois de l'intestin sont alors fortement contractées sur le contenu, impossibles à déprimer avec le doigt.

En aval et en amont de cette distension ampullaire, la palpation révèle des rétrécissements spasmodiques, annulaires ou segmentaires, qui en expliquent la production de la distension par l'accumulation des gaz en un point.

La matière spasmodique de ces rétrécissements, avec ou sans distension adjacente, quelle que soit du reste leur étendue, est nettement démontrée:

1° Par leur disparition brusque après un temps plus ou moins long.

2° Par leur apparition soudaine dans d'autres segments. La mobilité dans le temps et dans l'espace différencie, en effet, le spasme simple des rétrécissements organiques inflammatoires ou néoplastiques et des rétrécissements spasmodiques réflexes provoqués par une lésion des tuniques de l'intestin.

Ces différents aspects du gros intestin répondent sans nul doute, à une suractivité fonctionnelle et morbide de l'intestin; aussi est-il fréquent de rencontrer certains de ces segments à l'état de repos. Le gros intestin apparaît alors aplati, rubané. Ses parois semblent encore épaisses mais peu résistantes; et il faut une forte excitation mécanique pour obtenir une contraction. De même, par endroit, ce n'est plus de la distension que l'on rencontre mais de la dilatation; il semble que la tonicité de la fibre musculaire s'est laissée vaincre, et que l'atone fait son apparition. En cela, l'intestin ne fait qu'obéir aux lois générales de physiologie pathologique auxquelles sont soumis tous les muscles creux de l'organisme.

3.° Qu'elles surviennent par intervalle, ou d'une façon continue, sous forme de crises paroxystiques, les douleurs présentent des caractères différents témoignant de leur variété d'origine. Les expressions imagées, dont se servent les malades pour présenter leurs souffrances, nous permettent de classer ces douleurs.

Tantôt c'est une sensation pénible de pesanteur d'un poids; il semble que la masse intestinale «va tomber». La position debout, la marche, la course, les cahots de la voiture augmentent ce malaise que calment, au contraire, le repos au lit et le port d'une sangle abdominale. Cette sensation pénible coïncide avec l'entéroptose et semble provoquée par le tiraillement des mésentères.

Dans d'autres circonstances, c'est une brûlure, une piqûre passagère, à localisation peu nette. L'hyperesthésie de la muqueuse intestinale nous explique cette douleur spéciale.

Le plus souvent, les douleurs ont un caractère plus net. C'est un resserrement douloureux, une crampe, non fixe et mobile, ce qui fait

dire au malade que sa douleur marche (qu'un animal rampe dans son ventre). dans ce cas, il s'agit vraisemblablement de mouvements péristaltiques exagérés, spasmodiques, douloureusement ressentis.

D'autres fois c'est la sensation d'un corps rigide, d'une barre répondant, comme le prouve la palpation, à la contracture de tout un segment de l'intestin. Quand ce spasme intéresse les régions inférieures du côlon pelvien ou le rectum, on note du ténisme des épreintes; quelques malades accusent même la sensation du besoin d'expulser, de (déféquer) leur intestin.

Enfin, dans certains cas, les malades se plaignent, dans une région de l'abdomen, d'une tension douloureuse; il leur semble que leur intestin va éclater. La palpation profonde, pratiquée dans cette région, nous montre qu'il s'agit, en effet, d'une distension gazeuse reconnaissable aux caractères objectifs que nous avons précisés plus haut.

4.^o L'hypersécrétion muqueuse de l'intestin est abondante dans l'entéro-colite muco-membraneuse. Ce mucus se présente dans les garde-robes, soit en liquide, soit sous forme de fragments de fausses membranes de dimensions variables. Dans les deux cas l'abondance de cette sécrétion est un des symptômes importants de l'entéro-colite muco-membraneuse, il n'en est pas de même suivant nous, quand le mucus, plus ou moins concret, ne fait que recouvrir, qu'enrober les matières durcies. Il ne s'agit alors que d'une sécrétion locale résultant de l'excitation produite par un corps étranger. Toute personne (constipée) à un moment donné, à la suite de la coprostase prolongée, peut présenter ainsi des mucosites adhérentes recouvrant les matières, sans qu'on puisse la déclarer atteinte d'entéro-colite muco-membraneuse.

Le mécanisme de ces grandes décharges muqueuses semble varier suivant les cas,

Quelquefois, elles apparaissent à la suite d'une période de constipation. Elles semblent donc être, dans ce cas, le résultat d'un acte de défense de l'intestin qui augmente sa sécrétion et sa contraction (comme le prouvent les coliques) pour se débarrasser, dans un suprême effort, de l'obstacle qui obstrue sa lumière.

Dans d'autres circonstances, cette hypersécrétion se produit en dehors de la coprostase, soit à la suite d'un refroidissement, de l'ingestion d'un met indigeste ou même d'une sensation psychique ou morale. On peut alors, par sa soudaineté et son abondance, la rapprocher de cette variété de diarrhée nerveuse, dite diarrhée psychique, diarrhée de candidats, des examens, etc., etc.

Les réactions chimiques de ces sécrétions intestinales montrent qu'il ne s'agit que de mucus; le microscope ne décèle en plus, aucun des

éléments caractéristiques des liquides inflammatoires; l'examen histologique de la muqueuse reste, d'ailleurs, muet au sujet de modifications glandulaires.

Tout plaide donc sur le rôle du système nerveux dans cette production soudaine et abondante, que l'on doit rapprocher à juste titre, des crises de larmes, de nalorrhée ou de gastrorrhée de certains hystériques.

CONCLUSIONS

Parmi les trois symptômes capitaux de l'Entéro-colite mucomembraneuse, il en est deux, la constipation et la douleur, qui relèvent directement du spasme de l'intestin et principalement du côlon.

1.° Le type spasmodique de la constipation se révèle à nous:

A. par ces caractères cliniques (rejet de matières petites, fragmentées (ovillées) ou du volume d'un crayon, du petit doigt).

B. par les caractères objectifs du côlon perçus par les palpations. Ces caractères sont les suivants:

a vacuité de l'anse intestinale;

b résistance élastique des parois de l'intestin revenues sur elles-mêmes;

c facilité avec laquelle la contraction apparaît sous l'influence de la palpation brusque;

d état de contracture et de distension.

2.° Les douleurs que les malades comparent à une crampe ou à une distension douloureuse sont dues, les premières à une spasme du côlon, qui se révèle à la palpation, par la sensation, dite «d'intestin en plomb», les secondes ont leur origine dans les distensions gazeuses d'un segment et l'intestin compris entre deux rétrécissements spasmodiques.

3.° Le troisième grand symptôme, l'hypersécrétion, semble sous la dépendance de l'excitation des glandes intestinales par le système nouveau: c'est une sécrétion purement «nerveuse».

«LIGERAS NOCIONES DE MICROBIOLOGÍA EN SU RELACIÓN CON LA PATOLOGÍA GENERAL»

por el Dr. JULIAN GRIMAU DE URSSA (Cantalajo).

Valor de los sueros antitóxicos.

GÉNESIS

Señores Congressistas:

Los descubrimientos inmortales de Pasteur han abierto á la terapéutica nuevos horizontes.

Ya en los pasados siglos, Willis y otros, pensaron inyectar productos patógenos para la curación de las enfermedades pútridas y Jenner produce la inmunidad contra la viruela por medio de la inyección del *cow-pox*; pero sólo en el período de *experimentación razonada* y en la etapa de *afirmación* de la Medicina es cuando multitud de sabios experimentadores, han dedicado sus aptitudes á la dilucidación de estos problemas terapéuticos, en los cuales entraña la vida de infinitos seres.

Y todos, aunque por distinta senda, han pretendido llenar la indicación patogénica.

Brown-Séquard inventa la organoterapia é inyecta los extractos orgánicos, para dar á los órganos enfermos la energía funcional que con la enfermedad perdieron.

Síguele Vidal (de Blidah) con la hepatoterapia y trata la cirrosis atrófica por la ingestión de la pulpa de hígado de cerdo á la dosis de 100 gramos al día, con la cual evidencia que se le dan al hígado enfermo los monoplasmoides autógenos hepáticos que le faltan para su normal energía funcional. El mismo efecto haría si aislado el *hepatococo* se hiciesen con él inyecciones de cultivos atenuados en un líquido ó sólido adecuado á su manera de ser.

La organoterapia ha sido la precursora de la microterapia.

Cuando se obtuvo la convicción de que la causa eficiente de las enfermedades infecciosas eran los microorganismos, los procedimientos microterápicos se dirigieron á destruir los efectos perniciosos que á su presencia atribuían.

Para ello, unos como Balchiuski, al observar en la práctica que los niños atacados de erisipela en el curso de la difteria, se curaron sin

más tratamiento, inoculó con éxito sangre de erisipelatosos, tomada de la región misma primero, y después, cultivos de microbios de la erisipela (*estreptococos*) preparados en el agar-agar.

Bertin y Picg, proponen la hematoterapia ó inyectan de 12 á 15-gramos de sangre viva de cabra recogida en el transfusor Collin como procedimiento de inmunidad y curativo de la tuberculosis.

Viquerat trata la tisis con sangre de burra en inyecciones.

Frenkel trata la fiebre tifoidea con inyecciones intramusculares en la región glútea de cultivos atenuados y esterilizados del bacilo de Eberth en cantidad de medio c. c.

Y Magnant lo hace en las afecciones infecciosas con inyecciones de linfa humana, ó sea la serosidad contenida en un vejigatorio de un sujeto sano.

Descúbrese luego que los venenos excretados por los microbios y los que se denominan toxinas eran los productores de la infección y se crean los *sueros antitóxicos*, haciendo la seroterapia en este instante su brillante entrada en los dominios de la clínica y ocupando, desde luego, un papel preeminente entre los métodos terapéuticos.

Muchos son los campeones que sostienen en científica lid la bondad de este tratamiento, pero entre los principales se cuentan:

Behring y Kitasato que en 1890 la descubrieron é hicieron la primera aplicación de ella en la difteria con inyecciones de suero de cabra previamente preparadas.

Roux, después, empleó el suero antidiftérico preparado en el caballo, que es la preparación que definitivamente se sigue para el tratamiento de esta enfermedad.

Broca y Charrin inyectan suero de perro en la tuberculosis, sobre todo externa.

Emmerich y Scholl han conseguido rápida disminución, y á veces curación del cáncer por la inoculación del suero procedente de ovejas previamente inoculadas con cultivos virulentos de los *estreptococos* de la erisipela. La cantidad inyectada era de uno á 25 centímetros cúbicos todos los días. Nuestro compatriota Ferrán, aun antes que ningún otro, preservaba del cólera con el suero de la sangre de individuos que lo hubiesen padecido.

Kitasato emplea el suero anticolérico en el hospital de coléricos de Hiroo desde 1895. Se fabrica con bacilos de Koch, aislados y preparados luego por el método ordinario hasta llegar á producir el suero curativo de tan terrible morbo.

Bardach cura la difteria con el suero de perro inmunizado en inyecciones.

Gotterel emplea en la sífilis la inyección de medio á cinco c. c. del suero de la sangre de una persona afecta de dicha enfermedad.

Richet aconseja para la curación de la tuberculosis inyectar, con una jeringuilla de Pravastesterilizada, en el tejido celular subcutáneo, uno á dos c. c. de suero de sangre de perro recogido después de dejar á la sangre reposar veinticuatro horas.

Pfeiffer, al descubrir el coco-bacilo de la gripe, intenta curar esta dolencia con suero antigripal preparado con cultivos del expresado monoplasmioide por el método común, aun cuando sin resultado hasta la fecha.

Tizzoni cura el tétanos con suero de animales preparados con cultivos del bacilo de Nicolaier.

La señorita Catani prepara un suero antirrábico.

Klemperer trata la neumonía infecciosa con el suero antineumónico.

Hericourt emplea en el tratamiento del cáncer inyecciones de suero procedente de burro ó perro, á quien se inyectó con anterioridad linfa ó substancia cancerosa extraída de la pulpa cancerosa mojada y mezclada con agua.

Koch usa como medio curativo y de diagnóstico en la tuberculosis las inyecciones de tuberculina, que es una substancia albuminosa que se obtiene poniendo agua glicerizada á la temperatura de la ebullición y en ella los cultivos del bacilo tuberculoso, y de esta preparación se la extrae en un medio neutro.

Babes y Broca tratan la tuberculosis con un suero procedente de animales sometidos simultáneamente á la acción de la tuberculina y de los bacilos de Eberth muertos. Prefieren inocular cantidades grandes y afirman la curación de la dolencia con este procedimiento.

Sevestre cree que en la difteria asociada con estreptococos deben inyectarse el suero antidiftérico y el antiestreptocócico.

Chantemesse propone los enemas de suero en los casos en que deba emplearse en vez de las inyecciones; asegura que se absorbe bien y evita los accidentes de éstas, siendo igual su eficacia.

Marmorek prepara el suero antiestreptocócico con cultivos de *streptococcus de la erisipela* atenuados por el método ordinario, con cuyo suero ha tratado enfermos de erisipela, fiebre puerperal, anasarca, influenza, escarlatina y otras. Inyecta diez c. c. cada vez.

Denys y Leclerc han obtenido suero antiestreptocócico por medio de la inyección repetida de dosis crecientes de cultivos vivos y de toxinas del estreptococo en cuatro caballos. Se han empleado en la peritonitis, piemia, infección puerperal, erisipela, abscesos metastásicos y pulmonía. Dosis de inyección, 40 c. c.

Y, por último, conceptuando como el agente patógeno de la erisipela el estreptococo, Coley, Hallopeau, Spronk, Roger, Iriedrich, Répin, Lassar y Rocher usaron el suero de Marmorek producido con cultivos de estreptococo de la erisipela contra las escrofúlides, sífilides, queloides, epitelomas, sarcomas, elefantiasis, etc., etc., y no obteniendo los resultados positivos que esperaban por ser poco enérgico, algunos de ellos combinaron las tóxicas estreptocócicas con cultivos específicos del *bacillus prodigiosus*, mezcla que aun cuando más eficaz tampoco dió resultado.

Nosotros aceptando todos estos experimentos como buenos, dividimos la microterapia en *entoterapia* y *toxiterapia*.

Entoterapia.—Es aquella en que el factor terapéutico es el monoplasmioide mismo.

Se subdivide en *autogenación* y *exoterapia*.

I *Autogenación*.—Es el método modestísimo por nosotros empleado y que tenemos el honor de indicar por si se dignan experimentarle.

Tiene por base la creencia que abrigamos de que la defensa orgánica contra las invasiones infecciosas consiste en la existencia de colonias auto-específicas en todas las regiones del organismo humano, las cuales, por sí, entablan la lucha microbiciada y por sus excretinas hacen el medio ambiente en que viven imposible para el microorganismo patógeno.

De modo que al constituir un hecho consumado, una infección, demuestra que el agente patógeno ha dominado al agente biógeno enseñoreándose de su domicilio al que ha convertido en campo de acción patológica.

¿Cuál es la deducción lógica que este hecho nos enseña? Que debemos llevar al campo patológico una cantidad determinada del agente biógeno auto-específico del mismo campo habitante hasta saturarle, es decir, hasta que consigamos que el agente patógeno sea *dominado por la cantidad* y entonces será destruído.

A este procedimiento denominamos *autogenación*, es decir, *saturación del campo patológico por su elemento autoespecífico*.

¿Cómo la obtendremos?

Por dos métodos.

A Por *autogenación monoplasmoidica*.

B Por *autogenación excretínica*.

I Autogenación monoplasmoidica.—La practicamos:

1.º *Cultivo puro*.—Cultivamos por los procedimientos indicados en

la microdiagnosís de mi Tratado de Microbiología, el monoplasmoides *auto-específico* de la región enferma hasta obtenerle puro.

2.º *Potencial de acción*.—Graduamos el potencial de acción en distintos cávías inyectándoles cantidades diferentes del cultivo puro desde un décimo de centímetro cúbico hasta un c. c. y observados sus efectos en igual número de horas, si el potencial resulta poco enérgico se inyectan en nuevos cávías cantidades mayores hasta llegar á la cifra cuyo potencial sea suficiente á matar un cávia en un tiempo de veinticuatro horas, á la que llamamos *potencial de acción*.

3.º *Potencial de defensa*.—El potencial de acción nos servirá de comprobación inyectándole en los cávías que anteriormente sufrieron cifras menores, cuya resistencia vital anotaremos hasta llegar á la que produzca la muerte del cávia; de modo que la cifra potencial anterior, la que produjo la muerte, la denominamos *potencial de defensa*.

Así, pues, en la combinación de la potencial de acción y la de defensa, ésta constituye la *potencial de inmunidad* y aquélla la *potencial curativa ó autogénica*.

De manera que si la potencial de acción es de dos c. c., y la resistencia de los cávías á la inyección de la potencial de acción fué hasta el cávia en quien se inyectó un c. c.; es decir, que la potencial de defensa sólo alcanza la cifra de un c. c., con la inyección de esta cantidad podrá producirse inmunidad parcial en la región normal del agente auto-específico que se ensaya y la inyección de dos c. c., podrá emplearse sin riesgo en el tratamiento de cualquiera inyección en una región determinada, sirviendo como *tipo de potencial curativo*.

4.º *Tipo potencial*.—Obtenidos para el cávia la potencial de acción y la de defensa, se hace la proporción del peso con relación á un hombre de 60 kilos como peso medio y el *tipo potencial de defensa* que resulta se inyecta en un animal de peso aproximado pero mayor, y se observan y anotan los efectos; se inyecta en el mismo animal, algunos días después que los fenómenos de la reacción primera hayan desaparecido, el *tipo potencial* de acción resultante del peso proporcional, y si nos da la resistencia suficiente, debemos conceptuar uno y otro como las *potenciales de inmunidad y autogénico para el hombre*.

5.º *Autolinfa*.—Conocidos ya el humano potencial de inmunidad y el autogénico del cultivo puro, tomaremos un tipo potencial según intentemos practicar la operación de curar ó inmunizar y lo mezclaremos con la serosidad de un vejigatorio aplicado á un sujeto sano en cantidad suficiente para la disolución si el cultivo es sólido, ó dos partes con una si es líquido, á cuya mezcla denominamos *autolinfa*.

Para conservarla, se han de tomar las precauciones siguientes: la

serosidad se recogerá del mismo punto donde el vejigatorio está colocado con una jeringuilla de Pravaz esterilizada, procurando evitar el contacto del aire; se gradúa la cantidad de *serosidad* que se toma y los *tipos potenciales* que con ella se mezclan; se introduce la *autolinfa* ya preparada en un frasco de color, en el cual se pone una cuarta parte de su cavida de una disolución concentrada de cloruro de sodio que la conservará indefinidamente; se tapa con tapón de goma y en la superficie exterior se inscribe el número de tipos que contiene, cifra potencial del tipo, cantidad de autolinfa que ha de ponerse en cada inyección y fecha de la preparación.

6.º *Inyección*.—Preparada la autolinfa de veinticuatro en veinticuatro horas, ó de menos en menos tiempo si la afección es muy aguda, se inyectará la cantidad típica en la región afecta ó lo más próximo á ella, después de bien lavada la parte con una disolución de sublimado corrosivo al uno por mil, con la jeringuilla de Kronig esterilizada y lentamente para que la absorción sea más rápida.

La manera de practicar la inyección es la que ordinariamente se sigue en las inyecciones hipodérmicas.

Y 7.º *Comprobación*.—A cada inyección que se haga, se comprobará en el microscopio el estado del agente patógeno, y su extinción mayor ó menor nos señalará si debemos continuar ó cesar en las inyecciones.

II. *Autogeneración excretínica*.—Difiere ésta de la anterior en que habremos de aislar la excretina del monoplasmoide auto-específico por el método ordinario, y con ella preparar el *suero autogénico* para inyectarle en cantidades grandes y tipo potencial obtenido según en la *autogeneración monoplasmoidica* señalamos.

Si resulta poco enérgico el suero, puede formarse más activo con la excretina y el cultivo vivo del monoplasmoide auto-específico.

III. Cuando nos sea desconocido el monoplasmoide auto-específico del órgano ó región enferma, que hoy son muchos por desgracia los que en tal caso se encuentran, usaremos, con probabilidades de éxito, la *autolinfa estreptocócica* ó el *suero autogénico estreptocócico*, una y otro preparados en la forma antedicha con cultivos y excretinas de estreptococo autógeno en su estado fisiológico.

Se diferencia nuestro *suero autogénico estreptocócico* del suero de Marmorek en que éste lo prepara con estreptococos tomados de la erisipela, es decir, enfermos micropáticos y ya convertidos en agentes patógenos con mayor ó menor virulencia, mientras que el nuestro se fabrica con estreptococos sanos de los que viven normalmente en el

organismo humano y éste en *estado de salud* y por consiguiente sin ninguna ó muy pequeña virulencia.

Es por lo tanto inofensivo nuestro suero, y sólo cuando la cantidad inyectada es considerable, aparece una erisipela insignificante en el punto de inyección, efecto del cambio que ha producido el estreptococo en el cultivo, puesto que aun cuando el medio de cultivo es adecuado á su medio ambiente, no es el específico y siempre se modifica algo su manera de ser habitual.

Preferimos siempre el estreptococo á otro cualquier monoplasmóide autógeno porque es más numeroso y se encuentra diseminado normalmente en mayor número de regiones del organismo humano (boca, garganta, vagina, piel, etc.), constituyendo por esta circunstancia la defensa mejor contra las invasiones infecciosas.

Como aclaración á lo manifestado, consignaremos que nosotros consideramos como en estado enfermo á las *formas micropáticas* que se han denominado *streptococcus erisipelatosus* y *streptococcus piogenus*, según se encuentren en la erisipela ó en el pus, siendo así que uno y otro son el mismo habitante normal del organismo humano por la micropatía que padece algo alterado.

IV. *Conclusión.*—De lo expuesto concluímos que nuestra *autolinfa* y nuestro *suero autogénico estreptocócico* deben emplearse:

a) En todas las enfermedades infecciosas en que el estreptococo se encuentra *asociado* con el monoplasmóide patógeno, sea este exógeno ó autógeno.

Entre las muchas en que aparece se cuentan la difteria, fiebre tifoidea, escarlatina, viruela, sarampión y las complicaciones quirúrgicas post-operatorias.

b) En aquellos en que el *estreptococo micropático* es el agente patógeno; y son entre otras: la erisipela, fiebre puerperal, flegmasia alba dolens, panadizo, flemón, piohemia, etc., etc.

c) En las que es desconocido el monoplasmóide auto-específico de la región afecta, sea cual fuere el agente patógeno.

d) En todos los casos en que la agudeza de la enfermedad no permita hacer una microdiagnosís detenida ó imponga un tratamiento rápido y enérgico.

e) En el período de infección de las enfermedades citadas debe usarse la autolinfa y en el de saturación infecciosa, el suero autogénico estreptocócico.

Tal es nuestro modesto trabajo, óbolo pequeño que aportamos sin pretensiones al inmenso caudal de las ciencias experimentales.

Las pruebas que hemos hecho, aunque las juzgamos insuficientes,

han sido satisfactorias; sólo deseáramos que si se considera aceptable, otros de más inteligencia que nosotros puedan perfeccionar el procedimiento, y de este modo hacerlo útil á la humanidad doliente.

Exoterapia.—Es el tratamiento en el cual como agente factor terapéutico figura el mismo agente factor patógeno que en uno y otro caso ha de ser monoplasmóide exógeno.

Pasteur, Babchiuski, Bertin, Ploq, Viquerat, Fränkel, Ferran, Magnaunt y otros, cuya enumeración sería prolija, usaron y usan este procedimiento, que consiste en la inyección de cultivos vivos atenuados natural ó artificialmente ó cultivos muertos por el calor y en caldo, para procurar la inmunidad y la curación de las enfermedades infecciosas, basándose el método en que, aquél que una vez padeció una enfermedad infecciosa, queda inmune respecto de esa enfermedad.

La dosis varía según la enfermedad, el bacilo y los autores, y el manual operatorio es el tantas veces indicado y generalmente seguido por lo que nos limitamos á mencionarle.

Toxiterapia.—Es el tratamiento por medio de las toxinas ó sean las sustancias patógenas producidas por seres vivos.

Bouchard y Charrin han demostrado que las toxinas engendradas por los microbios, tienen la misma acción patogenésica que los microbios mismos; por eso se ha supuesto con razón que podrían con ellas provocarse los mismos efectos inmunizantes, y curativos, dirigiendo por esta causa los trabajos experimentales á descubrir las antitoxinas ó productos capaces de destruir la virulencia de las toxinas.

Dividimos la toxiterapia en *hematoterapia* y *seroterapia*.

Hematoterapia.—Consiste en la inoculación de la sangre viva de animales refractarios á la enfermedad que se trata de curar ó de individuos que la hayan padecido.

Klein afirma «que cuando un animal ha sufrido un ataque de una enfermedad contagiosa dada, ó lo que es igual, cuando un animal ha servido como reservorio para el crecimiento y la multiplicación de de una bacteria patogénica especial, se encuentra que la sangre de este animal ha adquirido una facultad particular. Esta sangre se ha hecho capaz, no solamente de detener el crecimiento ulterior del microbio, sino también de neutralizar las toxinas producidas por dicho microbio. Así, pues, los animales que han adquirido la inmunidad poseen en su sangre alguna cosa de nuevo, y esta nueva sustancia pertenece á un grupo de sustancias llamadas «antitoxinas».

Este principio lo comprueban Bertin, Ploq, Viquerat y otros que

han inyectado, contra muchas enfermedades infecciosas, sangre de cabra, burra, perro y de individuos afectados de sífilis, recogiénola y transmitiéndola con el transfusor Collin en el tejido subcutáneo y en la cantidad necesaria, distinta para cada una de las enfermedades, pero que oscila entre 12 y 15 gramos por dosis.

Bertin dice que la sangre de cabra transfundida determina en los conejos inoculados con productos tuberculosos un *estado bactericida* gracias al cual los organismos resisten á la invasión del bacilo cuando la transfusión se verifica á la vez que la inoculación, y si por el contrario la transfusión es posterior á la inoculación, permite á estos organismos triunfar aun cuando los bacilos hayan principiado su acción destructiva. Ensáyalo ahora en la especie humana, y de creer es obtenga beneficiosos resultados.

Chesneau inyectó á conejillos inoculados con el muermo, sangre de buey, animal refractario á esta enfermedad, y obtuvo la preservación de la dolencia.

Picg á los carneros, animales muy susceptibles de padecer el carbunco, inoculó sangre de perro, á dicha enfermedad refractario, consiguiendo la inmunidad de aquéllos para el expresado padecimiento.

Richet, observando que el perro era refractario á la acción del *staphylococcus pyosepticus*, aun á cuádruple dosis de la que rápidamente mata al cávia, inyectó la sangre de perro en el tejido celular, y continúa los experimentos, creyendo que la sangre de perro contiene substancias que pasan á los tejidos tuberculosos y que por su acción química propia se oponen al desarrollo del bacilo.

Langlois, Hericourt y Saint-Hilaire continúan tan notables experiencias, que con evidencia suma vienen demostrando que es un método digno de tenerse en cuenta y que debe preservarse en las inyecciones de sangre, nunca peligrosas, fáciles de practicar y siempre agradables para los enfermos.

De la seroterapia hablaremos luego.

II

Sero-inmunización.

La lucha es la característica de la Naturaleza.

El universal biologismo se sostiene por la eterna lucha de las entidades cósmicas entre sí.

Todas las cuales tienen sus *naturales enemigos* que sin cesar las persiguen y devoran; y *todas*, aún las más débiles, están armadas de

particular defensa, escudo protector del que se sirven en las peleas incesantemente con su antagonista sostenidas.

Y si en el aire que aspiramos, en el agua que bebemos, en las plantas de que nos alimentamos y en el rayo del sol que nuestra habitación ilumina, existen millares de especies microscópicas que nuestra salud amenazan y destruyen al penetrar en nuestro organismo, siempre que *la casualidad* les abre alguna de sus muchas puertas de entrada, ¿qué extraño es que en cada una de las partes de nuestro *todo* orgánico, existan microscópicos adalides que con tesón defiendan la propiedad en que habitan y de la cual otra raza quiere despojarlos?

Ya el inglés Willis, en los pasados siglos, sospechó este aserto afirmando que cada aparato orgánico tenía *un fermento particular* indispensable al ejercicio de sus funciones hasta el punto de creer que la vida empieza y se sostiene por los fermentos, los cuales á su vez contienen los *gérmenes* de las enfermedades y ayudan á curar las mismas.

Y hoy todo se inclina á suponer, ampliando esta teoría en relación con los conocimientos modernos que, cada órgano, aparato ó tejido contiene una tribu monoplasmóidea autógena, la cual constituye parte integrante de su histologismo, interviene activamente en su función fisiológica, puede, enfermando, ser causa de graves trastornos en el mismo y aún en el todo orgánico, y *es el escudo protector contra las invasiones de monoplasmoides exógenos ó auto-exógenos* ó sean aquellos que habitando normalmente una región orgánica, se trasladan á otra región distinta dentro del mismo organismo en que residen.

Admitido en principio este supuesto, tenemos que estudiar esta teoría bajo dos formas:

1.^a Como defensa contra la infección monoplasmóidea exógena autógena y auto-exógena.

2.^a Como factor principal de inmunidad microbiótica.

Defensa.—Varias son las teorías ideadas para explicar la defensa que el organismo humano opone á la invasión de los agentes infecciosos.

Figura en primer término *la fagocitosis*.

Metchnikoff ha creído descubrir que al arribo de las bacterias á su región orgánica predilecta y al ponerse en relación con *los leucocitos*, estos monoplasmoides autógenos entablan una lucha con los monoplasmoides exógenos en la cual quedan vencedores ó vencidos, según puede absorberse, toda la colonia invasora ó no les sea posible por ser excesivo el número de sus individuos.

En el primer caso, la infección no tiene lugar y la tiene en el se-

gundo de un tipo tan extenso, cuanto sea el número de monoplasmoides exógenos *no casados*.

De manera, que según él, las células emigrantes de nuestro organismo al convertirse en *fagocitos*, constituyen la *defensa* contra la infección. Pfeiffer intentó derrumbar el fagocitismo y creía que el contacto de la colonia invasora con las células donde se fija su accidental residencia, en éstas se produce una secreción activísima que goza de propiedades bactericidas.

Metchnikoff estudió después este llamado *fenómeno de Pfeiffer*, y lo explica diciendo que este fenómeno existe, pero es anterior á la lucha leucocitaria y es debido á una substancia bactericida escapada de los leucocitos muertos ó averiados, considerándole, por lo tanto, como un episodio del fagocitismo.

Klebs y Pasteur crearon la teoría del *agotamiento* basándola en la esterilidad manifiesta de las culturas envejecidas para generar nuevas colonias monoplasmoides, si otras substancias nutritivas no se agregan.

Chaveau ideó la de *retención de principios tóxicos*, juzgando como verdad inconcusa el fenómeno de secreción bacteriano de principios tóxicos á no existir contrarios.

Charrin en su estudio sobre las *defensas* gastro-intestinales, frente á las toxinas, juzga como principal factor el *aspergillus penecillium*, el cual, según él, impide la esporogenia bacteriana en el tubo digestivo.

Büchner y Behring consideran que la defensa natural orgánica consiste en las *alexinas*, *proteidos* existentes en los humores orgánicos.

Hankin trata de demostrar que se debe especialmente á la formación de *antitoxinas*, las cuales se forman en el organismo por la acción exclusiva de los leucocitos, y á las antitoxinas que denomina *proteidos defensivos*, los clasifica en *socinas* las que existen en los animales en estado normal y *philaxinas* en los que han adquirido inmunidad artificial. Antepone la palabra *micro* si la defensa es contra las bacterias y *toxo* si contra sus productos tóxicos; así la antitoxina tuberculosa la denomina *tubérculo toxo-philaxina*, etc., etc.

Fraenkel supuso que toda bacteria segregaba dos substancias diferentes, una tóxica y otra inmunizante, la cual preservaba de nuevas infecciones si el enfermo resistía el efecto de la substancia tóxica.

Nosotros dividimos la *acción de defensa orgánica* en dos clases.

1.^a Defensa microinfectiva.—O sea la sostenida por los monoplasmoides autógenos locales.

2.^a Defensa toxoinfectiva.—O sea la que proviene de los monoplasmoides autógenos generales.

A. *Defensa microinfectiva*.—Es la que defiende al organismo en el *periodo infectivo*.

Se divide en *específica y accidental*.

a. En la defensa específica ejecutan el acto *microbicida exclusivamente los monoplasmoides autógenos* al ser invadida la región en que habitan, y lo hacen de dos maneras: directamente ó *por impulsión* ó indirectamente ó *por intoxicación*.

Cuando es *por impulsión*, la tribu invasora llega al sitio donde pretende fijar su accidental residencia y sienta sus reales entre la colonia autógena de aquel sitio específico; éste entonces excitado por el contacto de aquélla y obedeciendo al instinto de conservación en todos los seres existente, entabla la lucha microbicida, *persiguiendo y destruyendo de hecho* á la colonia exógena, si dispone de más potencia defensiva que ella. Especie de lucha correspondiente á los monoplasmoides móviles, ó sean los que están dotados de movimientos *endocelulares* y atmosféricos.

Demostrado habemos, al explicar el fisiologismo de estos seres en nuestra obra, que en ocasiones *defienden su vida* y que su locomoción es portentosa; unos á otros se buscan en su medio ambiente fisiológico, se persiguen, avanzan, retroceden, juegan y *se devoran*; de manera que si estorban entre los mismos individuos de una tribu, ¿qué de particular tiene lo ejecuten cuando tribu extraña quiere desposeerlos de sus naturales dominios?

Si se les asigna este funcionalismo fisiológico que la multitud de sabios observadores les señalan, ¿porque se les ha de negar el instinto de defensa?

Verifican, por lo tanto, ésta, con su piquillo, con las pestañas vibrátiles, ó con el *especial medio de defensa* de que estén dotados.

Si es *por intoxicación*, medio de defensa empleado por los monoplasmoides inertes, ó sean los que solo tienen movimientos *endocelulares*, la colonia conquistadora se instala entre la tribu *auto-específica*, sobreexcitada ésta por su presencia y contacto, entabla la lucha de la única manera que puede hacerlo, *saturando el medio ambiente con sus excretinas*.

Como carece de *movimiento atmosférico*, activa su funcionamiento fisiológico, siendo la consecuencia precisa de esta actividad funcional, la *esporogenia*, con la que acrecienta el número de individuos de la colonia autógena y el aumento de *excreciones* en las que sumerge al enemigo y las cuales bien pronto envenenan la atmósfera donde viven, haciéndola irrespirable para los exógenos.

No encontrando la tribu extraña alimento apropiado á su existir

en aquel medio ambiente de donde ya no puede escapar, muere por *asfixia ó intoxicación*, haciendo la infección imposible.

Fenómeno fácilmente explicable si se tiene en cuenta que la colonia invasora obra como un cuerpo extraño cuyo contacto provoca en los organismos microscópicos auto-específicos, fenómenos reflejos que se traducen por exagerada actividad en las funciones más importantes y esenciales de su organización.

Y de idéntica manera sucede en los organismos superiores.

Es suficiente tan sólo fijarse un poco en muchos de los reflejos en el organismo humano, por acciones de continuidad ó por presencia provocados, para por comparación deducir la verdad de nuestro aserto.

Y en la naturaleza, de las mismas bases derivan y por las mismas leyes se rigen, los organismos de lo infinitamente pequeño *en su complicada sencillez*, que los de lo infinitamente grande en su magnificencia complicada.

Esto hizo creer á Fraenkel que las bacterias segregaban dos sustancias, una tóxica y otra inmunizante, siendo así que la sustancia tóxica es producto de excreción del germen exógeno, y la sustancia inmunizante es la excretina del monoplasmoide auto-específico.

b. La *defensa accidental* está sostenida por monoplasmoides exógenos ó auto-exógenos que, vencedores en invasión anterior, viven aclimatados y en completa armonía con los auto-específicos é impiden la infección en la región dó habitan, por tribus semejantes producida.

La explicación de este fenómeno es bien sencilla.

Llega la colonia exógena al término de su carrera y encuentra su-jeto-receptor con receptividad constante y micro-atmósfera positiva en la región que invade; de mayor potencia microdinámica que higiodinámica la tribu auto-específica, vence en la lucha de defensa, y dueña del campo, se instala definitivamente en el país conquistado.

Habiendo resistido la infección el *típo orgánico*, de que aquella región es parte, la evolución post-infecciosa del monoplasmoide exógeno, se verifica allí como en su clima específico y la aclimatación se produce con ligeras variantes en la organización de las generaciones posteriores, de modo que su biologismo se desarrolla sin obstáculo como en su zona genésica.

Si aquella región es invadida de nuevo por tribus á ella heterónimas, se reproducirán los fenómenos indicados en la *defensa específica*; pero si la colonia invasora es homónima, ésta, encontrándose en igualdad de condiciones que la aclimatada, evolucionará fisiológicamente como ella, y sus excretinas no se convertirán en toxinas.

Se producirá una pequeña sobreexcitación funcional en la parte afecta por el exceso de población microbica; pero bien pronto se reestablecerá el normal equilibrio fisiológico.

Resultado final de este fenómeno es la *inmunidad accidental parcial*.

Tanto en la *defensa específica* como en la *defensa accidental* pueden ocurrir varios casos:

1.º Que la tribu actora tenga mayor potencia microdinámica que higidinámica la receptora.

En este caso la *tribu de defensa* es vencida, y la infección tiene lugar con el grado de intensidad correspondiente al exceso de microdinamos del agente actor y al grado de receptividad del sujeto receptor.

2.º Que la tribu actora tenga igual potencia microdinámica que higidinámica la receptora.

En circunstancias á éstas semejantes la colonia invasora, si por casualidad vence, morirá pronto por auto-intoxicación, si es heterónima; y si es homónima se aclimatará, constituyendo la inmunidad accidental.

En todo caso, el tipo de infección será muy benigno.

3.º Que la tribu actora tenga menor potencia microdinámica que higidinámica la receptora.

La defensa en este caso es poderosa, vence siempre y no puede haber infección.

B. Defensa toxo-infecciosa.—Es la que defiende al organismo en el período de saturación infecciosa.

Se verifica en la sangre del individuo atacado de enfermedad infecciosa, cuando las toxinas en el segundo período de infección han penetrado en el torrente circulatorio.

Sin esta defensa la muerte sería inevitable en todos los casos.

Veamos cómo se origina.

Entendemos por *toxinas* los productos de secreción y excreción de los monoplasmoides.

Para mayor facilidad en su estudio, las dividimos en *excretinas* y *toxinas*. Las primeras proceden de monoplasmoides autógenos; las segundas de los exógenos. Las *excretinas* son necesarias en su medio ambiente para el desarrollo de la función fisiológica; las *toxinas* siempre alteran el medio ambiente donde accidentalmente se producen y constituyen venenos orgánicos que hacen imposible el fisiologismo de la parte afecta y del *todo orgánico* cuando penetran en la sangre cuya crásis modifican y destruyen.

Réstanos advertir que existe una nueva clase á la que denominamos *toxoexcretinas*, las cuales proceden de los productos de excreción y secreción de los monoplasmoides autógenos y exógenos, que como agentes morbíficos los segundos, y biogénicos los primeros, viven asociados en el campo patológico.

Las *toxoexcretinas* son venenos menos activos que las toxinas, porque la virulencia de los excrementos exogénicos es neutralizada en parte por la acción defensiva de los excrementos autogénicos, los cuales dotan á su atmósfera específica de partes de los elementos que las otras químicamente la habían robado.

El potencial virulento de las toxinas ó toxo-excretinas será mayor:

- 1.º Cuando procedan de monoplasmoides jóvenes.
- 2.º Cuando siendo micropáticos los agentes patógenos, padezcan hipermicroina.
- 3.º Cuando la colonia sea numerosa con pequeño campo patológico, porque excreta cantidad considerable de toxinas que se depositan y almacenan en espacio reducido, existiendo, por tanto, en menos peso de barro monoplasmóideo, mayor cantidad de toxinas.

Y serán tanto menos virulentas:

- 1.º Cuando los monoplasmoides que las producen, sean viejos.
- 2.º Cuando la colonia sea poco numerosa ocupando extenso campo patológico.
- 3.º Cuando estén en perfecto estado fisiológico ó padezcan amicroina.

Cuando la acción prolongada del monoplasmóide patógeno ha destruído la membrana sobre la que á su arribo se instaló, con facilidad se verifica la penetración en la sangre de *las toxinas y toxo-excretinas* envenenándola.

En los individuos que resisten el envenenamiento de las toxinas y toxo-excretinas, adquiere la sangre propiedades inmunizantes y curativas contra determinadas enfermedades, merced á nuevos compuestos químicos, hoy desconocidos, que en ella se forman, por la unión de las toxinas y toxo-excretinas con los principios fundamentales del líquido sanguíneo.

A estos nuevos cuerpos, aún no definidos ni aislados, se denominan antitoxinas.

Las *antitoxinas* por lo tanto, no existen ordinariamente en la sangre; son nuevos productos químicos, que, como vemos, no se forman en todos los organismos de una misma enfermedad atacados, y que de igual modo llegaron en el curso de la dolencia al período de saturación infecciosa.

La explicación de este fenómeno no puede ser otra que la siguiente: ningún individuo se parece á otro de igual especie en la constitución celular de sus órganos.

Los que los tienen organizados con mayor número de células en relación al tipo medio normal, desarrollan con mayor actividad las funciones fisiológicas y resisten mejor las enfermedades anexas á los mismos.

Por el contrario, aquellos que de menor cantidad que la del tipo medio normal los tuvieren dotados, menor actividad manifiestan y menor resistencia tienen.

Esto explica el porque de que dos individuos atacados por ejemplo de pulmonía infecciosa bajo el mismo tipo de infección y en igualdad de circunstancias causales, el uno resiste perfectamente la infección y el otro muere á consecuencia de ella.

De idéntica manera sucede en la sangre.

Iguales son fisiológicamente en todos los seres humanos los elementos químicos que la forman.

Sólo difiere la cantidad que cada sustancia representa, variable en todos los organismos.

Ahora, pues, todos sabemos que existen cuerpos excesivamente tóxicos, los cuales no desarrollan su actividad venenosa interín conservan su composición química normal, es decir su pristino estado, ó se anulan como cuerpo químico desdoblándose sus elementos y combinándose con otros; y en cambio la expresan con gran energía, cuando perdiendo su carácter típico se combinan con determinado y *específico* cuerpo por el que sienten mucha atracción ó afinidad, dando lugar á la formación de un nuevo compuesto en el que el cuerpo tóxico puede tener mayor ó menor potencia atómica.

En el primer caso, como domina á su elemento de afinidad que para comprenderlo mejor llamaremos *cuerpo neutralizante*, su potencia venenosa se dejará sentir con mucha fuerza, y en el segundo como el dominante es el cuerpo neutralizante quedarán destruídos ó anulados sus efectos.

Las *toxinas*, según nuestro modo de ver, pertenecen á esta clase de cuerpos químicos.

Al penetrar en el torrente circulatorio, mientras se anulan ó conservan su típica composición, están en suspensión ó en disolución con varios elementos *neutrales* en la sangre como un cuerpo inerte sin expresar su virulencia, pero tan pronto como se combinan á su *elemento específico neutralizante*, sus propiedades tóxicas se dejarán sentir si la potencia atómica de las *toxinas* es la dominante y se neutralizarán si

es inferior en potencia atómica al *elemento neutralizante*, formándose en este caso un nuevo cuerpo *de defensa toxo-infecciosa* al que denominan los autores *antitoxina* y nosotros como más apropiado *toxo-hematina*.

Llamando T á la toxina actora y N á su elemento neutralizante de la sangre, tendremos que mientras el cuerpo T atraviesa el torrente circulatorio sin encontrar en su camino al elemento N , saldrá del organismo sin causar daño alguno.

Si se encuentran á su paso por el organismo el cuerpo T y el elemento N , se unirán al instante para crear el nuevo compuesto TN .

TN puede tener composición muy diferente.

En escala progresiva desde la misma cifra atómica que señalamos con la unidad (TN) hasta la mayor posible que ciframos con X , (TN^2 ó T^2N) pueden formarse cuerpos múltiples intermedios en la forma siguiente:

Primer caso = $T + N = TN$.

Equilibrados aquí sus átomos, las propiedades de ambos cuerpos quedarán sin acción, pero este nuevo cuerpo será poco apto para la vida orgánica y de poco poder antitóxico.

Segundo caso = $T^2 + N = T^2N$

$T^4 + N = T^4N$

.....

.....

.....

$T^x + N = T^xN$

En este caso dominando en átomos la *toxina*, quedan anuladas las propiedades del *elemento neutralizante* N , y en actividad las propiedades virulentas de T , formándose cuerpos venenosos con potencia mayor ó menor según sea la cifra dominante, siendo mayor la virulencia cuanto más elevada sea.

Tercer caso = $T + N^2 = TN^2$

$T + N^4 = TN^4$

.....

.....

.....

$T + N^x = TN^x$

Aquí domina en átomos el elemento neutralizante N , y sus propiedades son las que se dejan sentir, anulándose las de la toxina T , y originándose nuevos cuerpos de tanto más poder antitóxico cuanto mayor sea la cifra atómica en que supere el elemento N .

Estos nuevos cuerpos á los que hemos llamado *antitoxinas* ó *toxo-*

hematinas, son compatibles con la vida y salud del organismo, sustituyendo en la sangre al *elemento de defensa* N, cuyas funciones sigue desempeñando con actividad variable según sea la potencia atómica defensiva de la *antitoxina*, pero conservando sólo su afinidad para las toxinas de más potencia que la que el elemento neutralizante N signifique.

De manera que el organismo en que uno de estos compuestos se forme, adquirirá *inmunidad accidental* respecto á la toxina T y á cuantas tengan tipo inferior atómico al del *elemento neutralizante* (por ejemplo) la *toxohematina* TN^8 no tendrá afinidad con las toxinas $T^3—T^4—T^6$ etc., etc., y la tendrá aunque no tan intensa como el elemento neutralizante con $T^{10}—T^{12}—T^x$; porque $T^3—T^4—T^6$ etc., ya no encontrarán en la sangre su único afín N, sino TN^x con quien no puede unirse y pasarán insolubles y como cuerpos inertes para ser expelidos por los órganos excretores sin que hayan podido desarrollar sus efectos tóxicos á su paso por el organismo.

Resulta, pues, que, según nuestra creencia, aquel que haya padecido una dolencia infecciosa queda inmune para dicha dolencia y las de tipo infeccioso más bajo, y si no lo queda para todas las demás, se hallará en condiciones de resistir mejor una infección cualquiera por alto que sea el tipo infectivo. Empero ¿existen en la sangre tantos *elementos neutralizantes* como toxinas pueden desarrollarse en el organismo humano?

No lo creemos.

El único *elemento neutralizante* de la sangre á nuestro modo de ver, son los *hematíes* y de éstos la substancia fundamental de que están formados, la *hemoglobina*, por la gran cantidad de oxígeno que contienen y del que son muy ávidas las toxinas todas.

FUNDAMENTO DE NUESTRA TEORÍA.—Esta nuestra creencia se funda en lo siguiente:

1.º Datos históricos.—A.—Los hematíes son leucocitos en el período de vejez, es decir, los monoplasmoides generales que presiden el funcionalismo fisiológico de la sangre.

Existen cinco millones de glóbulos rojos en un milímetro cúbico de sangre normal, mientras sólo hay 16,666 leucocitos en la misma cantidad de sangre, ó lo que es igual un *glóbulo blanco* por *trecientos rojos*.

Los hematíes con los leucocitos componen la parte sólida de la sangre ó sea la mitad aproximadamente del líquido sanguíneo.

Son disco-bicóncavos de 7 micras de diámetro y 2 micras de espesor y constan de una membrana externa de celulosa sumamente fina

y un contenido rojo sin núcleo aparente aun cuando con seguridad lo tienen.

Los leucocitos tienen cuatro núcleos, son blancos y con movimientos amiboideos.

De manera que en la sangre el elemento histológico principal, el *órgano de la sangre* en suma, es el *hematie*, no siendo el leucocito sino una de sus formas evolutivas.

B.—Las toxinas son masas amorfas, formadas por monoplasmoides muertos y sustancias producto de excrecciones y secreciones de los monoplasmoides autógenos y exógenos de una región normal, ó accidentalmente habitantes.

Representan cuerpos extraños, anómalos é inútiles.

2.º *Datos químicos*.—A.—Los hematíes se componen:

a—De una membrana envolvente de celulosa ($C_{12} H_{10} O_{10}$).

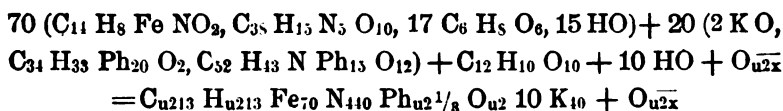
b—De un contenido formado:

a'—Por la *hemoglobina*, sustancia orgánica de naturaleza albuminosa capaz de cristalizar, y la cual resulta de la combinación de la *hematina* ($C_{14} H_8 Fe NO_2$) sustancia protéica que contiene la materia colorante del glóbulo y de *globulina* ($C_{35} H_5 N_5 O_{10} 17 C_6 H_5 O_6, 15HO$) compuesto análogo á la *caseína*. Cuando los hematíes se descomponen, la hemoglobina se desdobra en sus dos elementos principales y la hematina se convierte en *hemina* ó *hematoidina* ($C_{14} H_9 NO_3$) que cristaliza en pequeños cristales romboidales oblicuos.

b'—Por sustancias compuestas de los *ácidos óleo-fosfórico* ($C_{34} H_{33} Ph_{20} O_2$) y *fosfo-glicérico* ($C_2 H_{43} NPh_{13} O_{12}$) los cuales se encuentran unidos á la potasa formando las sales óleo-fosfato y glico-fosfato de potasa.

c'—Oxígeno en forma alotrópica y en *suma concentración* (O_{u2x}).

De modo que la fórmula química del hematíe será



La base de su composición, es pues, el oxígeno, el hierro, la albumina y el fósforo en sales de potasa.

Los hematíes son por lo tanto *un albúmino-fosfato férrico potásico proteiforme*.

El suero de la sangre consta:

a''—De albúmina (serina, fibrina de Denis, paraglobulina, peptonas, en cantidad de 78 á 100 gramos por litro de sangre).

- b''—De materias grasas (2 á 4 por mil de suero).
 c''—Alcoholes (colesterina).
 d''—Azúcares y derivados azoados (ácido úrico, urea, etc.)
 e''—Sales minerales de sosa (cloruro, carbonatos y fosfatos) en proporción de 6 á 8 por mil de suero.
 f''—Agua al 70 por 100 en la que todos estos cuerpos se hallan disueltos.

B.—Las toxinas se componen:

a—De *plasmoidina* ($C_x^- N_x^- H_x^- O_x^-$) substancia protéica cuyos elementos en forma alotrópica siempre son los mismos y sólo varían los átomos según la especie monoplasmóidica; el monoplasmóide del momento mínimo potencial fitozoideo es $C_{12}^- N_4^- H_8^- O_{12}^-$.

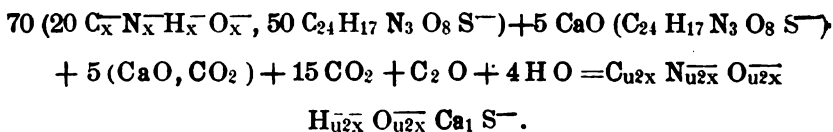
Está asociada con *albuminoides* formando el *albuminoidato* de *plasmoidina*, base de las toxinas.

b.—De *albuminoides* ($C_{24} H_{17} N_3 O_8 S^-$) solos y unidos el óxido de calcio (CaO) dando lugar al *albuminoidato de cal* ($CaO, C_{24} H_{17} N_3 O_8 S^-$).

c.—*Oxido de calcio* en estado libre.

d.—*Anhidrido carbónico* ($C O_2$) en estado libre y asociado al óxido de calcio formando el *carbonato de cal* (CaO, CO_2).

La fórmula general de las toxinas, será:



La base de composición es el anhidrido carbónico, la *plasmoidina* y los *albuminoides* formando sales de cal.

Son, pues, un *carbono-albuminoidato de plasmoidina cálcico*.

Su cohesión química es pequeña, siendo fácilmente descompuestos.

3.º *Datos fisiológicos*.—A.—Los *hematíes* son organismos donde el oxígeno bajo forma alotrópica se encuentra en condensación superior á todo cálculo; alta previsión de la Naturaleza, sin la cual no podrían sostenerse las combustiones de todas las células orgánicas que de *este almacén se surten*, porque además de ser preciso un número tan grande de volúmenes de oxígeno ordinario, que no habría modo de hacer caber en el organismo humano, *quemaría* las células en breve plazo, mientras que en esta forma de *superoxidación concentrada al maximum*, contenido y fijado el *oxígeno alotrópico* (O_{u2}) en un óleo-glico-fosfo-

albuminato férrico-potásico proteiforme $\left(\begin{smallmatrix} + & + & + & - & - & - \end{smallmatrix} \right)$ (Ofos, C II, Al, Fe Po Pro) verifica su función oxidante dentro del más perfecto fisiologismo.

Puede, por consiguiente, decirse que son los *acumuladores respiratorios* donde el excitante de la vitalidad se encierra, aparatos condensadores del oxígeno, análogos, por decirlo así, al carbón y musgo de platino.

Sin la función fisiológica que desempeñan, la vida nerviosa sería imposible, y faltando la energía vital que el sistema nervioso á las células trasmite, la muerte se ocasionaría por *paresia funcional general*.

Al paso de la sangre dejan en cada rincón orgánico la cantidad de oxígeno necesaria para los cambios nutritivos del mismo, verificando así la *respiración celular*, y reponen luego el oxígeno que en este fenómeno pierden, con el que penetra por la respiración pulmonar y epitelial sin menoscabo de su composición química por tales cambios á cada momento efectuados.

Este doble fenómeno de *oxigenación y reducción* es perfectamente conocido por medio del *espectro de absorción*, producido por el examen *espectroscópico* de la sangre. El espectro de la hemoglobina oxigenada se caracteriza por dos bandas oscuras en la parte amarilla y verde, y por la extinción casi completa de todos los rayos más refran-gibles, á partir del azul ó violeta.

El de la hemoglobina reducida se distingue en que el intervalo que separa las dos bandas está obscurecido, á la vez que existe más transparencia en los rayos azules; esto es, que las dos bandas negras se fusionan en una sola denominada *banda de absorción de Stokes*.

Los hematies se alteran con facilidad; son débil y perfectamente elásticos, y el óxido de carbono, de que tan ávido es el oxígeno de la sangre, paraliza su funcionalismo fisiológico.

Contienen, cual hemos visto, sales distintas á las del plasma.

B.—Las toxinas son *agentes reductores* ávidos del oxígeno de la sangre.

Dentro del torrente circulatorio siempre son venenos más ó menos activos que modifican la crásis sanguínea, según su grado de virulencia.

Este se mide, no por el número de *microátómetros* (u^2), unidad de reducción á la que hemos asignado la equivalencia de mil átomos, sino por el *tipo de infección*, ó sea la resultante de los microgramos y microdinamos de que estén dotadas.

Un *tipo de infección*, ó sea la resultante de los microgramos y microdinamos de que estén dotadas.

Un tipo de infección de $+ 10^\circ$, por ejemplo, puede anular una cantidad considerable de microatómetros de glóbulos rojos ($n^2_{500} + x$) verbigracia.

Sus efectos tóxicos pueden ser destruidos por saturación osmótica ó por anulación, como cuerpo químico.

4.º *Datos patológicos.*—Todas las enfermedades infecciosas en el período de saturación, presentan, en tiempo más ó menos breve y con intensidad mayor ó menor, según sea la del tipo de infección, los síntomas y alteración de la sangre, que á continuación se expresan:

A.—*Alteración de la sangre.*—Sabemos, por los estudios clínicos que de todas estas afecciones nos son conocidos, y lo en nuestra práctica observado, que la alteración de la sangre es:

a *En el carbunco.*—Obscura, negruzca, y no adquiere el color rojo al contacto del aire, lo que prueba la desorganización de los glóbulos que están reunidos en masas. Tiene poca tendencia á la coagulación y el coágulo no se contrae.

b *En la infección purulenta.*—Sangre líquida, negra y desorganizada con glóbulos en masas.

c *En el tífus.*—Sangre negra, espesa y desorganizada con glóbulos en masas.

d *En el cólera.*—Sangre espesa, en la que los glóbulos se aglutinan y hacen pegajosos.

Y de igual modo se encuentra en las restantes infecciones, cuyos datos, para evitar repeticiones, no transcribo.

En el espectroscopio se observa el *espectro de oxigenación*, con la diferencia de estar las dos bandas negras más á la izquierda, siendo muy semejante al que se produce cuando la sangre está influida por el óxido de carbono.

No se han podido aislar las toxinas origen del morbo de la sangre de los infestados.

B. *Síntomas.*—Debido á la parálisis nérveo-funcional que el trastorno de la sangre ocasiona, son generalmente constantes en el individuo atacado de una infección cualquiera los síntomas siguientes: gran postración, anestesia general, ruido de oídos, sordera, movimientos convulsivos, disnea, pulso pequeño y lento, y en fin, la muerte por *paresia funcional orgánica* general.

Deducciones.—La similitud de lesiones en las enfermedades infecciosas y los datos histológicos, químicos y fisiológicos enunciados, nos hacen deducir:

I.—Que si los efectos son en todas semejantes, las causas patogénicas han de ser idénticas en todas.

II.—Que siendo las toxinas las causas patogénicas de las infecciones en su segundo período, su composición química diferirá poco, consistiendo únicamente la diferencia en el mayor ó menor número de grados micrográficos y microdinámicos que posean.

III.—Que la imposibilidad de aislar las toxinas con sus caracteres típicos ó modificados de la sangre de los infectados, prueba que á su penetración en el torrente circulatorio no han permanecido en su manera de ser química, sino que han perdido *el tipo* que en su atmósfera propia tenían, mezclándose y confundiéndose con *el elemento neutralizante* de las mismas en la sangre existente.

IV.—Que si idénticas causas producen siempre idénticos efectos, cuando actúan en parecidas circunstancias en las toxo-infecciones, en las cuales el agente actor es idóneo, el órgano receptor ha de ser forzosamente el mismo.

V.—Que admitido este principio, el *órgano receptor ó elemento neutralizante de las toxinas actoras* en la sangre existente, no puede ser otro que *el hematíe* por varias razones:

1.^a Porque es el elemento principal de la sangre, tanto por su constitución histológica, como por su significación fisiológica y la proporción numérica que en la misma tiene.

2.^a Porque todos los cuerpos químicos, al ponerse en contacto, buscan para su unión al de mayor afinidad y según la composición química de unos y otros, los más *afines á las toxinas* dentro de la sangre, son *los hematíes*, toda vez que las toxinas, agentes reductores y ávidas del oxígeno *con el que tienen mayor afinidad*, no pueden encontrar dicho cuerpo (O), sino en los hematíes, donde en gran cantidad está almacenado.

3.^a Porque *la parálisis funcional nerviosa* con el cortejo de síntomas que los enfermos de estas afecciones presentan, siendo la dominante y primera que aparece en el cuadro patológico, sólo puede ser producida por alteración histológica del órgano encargado de sostener la constante excitación del sistema nervioso y como éste no es otro que *el glóbulo rojo*, vehículo de transmisión del glóbulo nérvico excitador, y sabemos que está descompuesto y ha perdido su cohesión y forma presentándose en masas amorfas, es de creer que el hematíe es el por las toxinas primeramente atacado.

4.^a Porque *el espectro de oxigenación* en estas enfermedades observado, demuestra que *la parálisis funcional* de los hematíes producida por su descomposición química y la presencia del óxido de carbono, uno de los productos de su combinación con las toxinas, no les permite acumular ó retener el oxígeno que por la respiración pulmonar

y epitelial á la sangre llega, repartiéndose el gas de la vida en el líquido sanguíneo y *oxigenado*, ó sea *saturando de oxígeno* todos sus elementos, lo que origina el color negruzco que tiene la sangre en las toxo-infecciones; fenómeno que no podría ocurrir sin *que en primer término* hubiese sido alterada la organización histológica de los hematíes.

Y 5.^a Porque no hay ninguna circunstancia, ni histológica, ni química, ni fisiológica, ni patológica que repela la asociación de las toxinas y los hematíes, habiendo muchos, en cambio, que la favorecen y del estudio de los datos, base de la teoría, se coligen.

OBJECIONES.—Pueden hacerse algunas á las que procuraremos contestar.

1.^a *Si es uno sólo el elemento neutralizante de todas las toxinas, al padecer un individuo una enfermedad infecciosa cualquiera, debiera adquirir inmunidad para todas.*—A primera vista así parece, pero, si se tiene en cuenta lo dicho anteriormente, quedará esta objeción destruída.

Las toxinas, según su tipo infectivo, atacarán á los hematíes, pero según el tipo de resistencia de éstos, podrán ser anuladas las propiedades tóxicas de aquéllas, equilibradas ó destruídas las propiedades defensivas de los glóbulos rojos con tanta intensidad cuanta sea la cifra dominante del tipo infectivo sobre el tipo de resistencia.

En el primer caso la infección será benigna, grave en el segundo y desde muy grave á mortal de necesidad en el tercero.

Cuando el *tipo de resistencia hemático* domina, el organismo infectado quedará *immune* para sufrir la enfermedad que produce el agente infectante y cuantas existan de *menor tipo infectivo*, pero no las que le tengan *superior al tipo de resistencia*, porque en este caso son abolidas las propiedades defensivas de los hematíes de igual manera que en la infección primitiva.

Ejemplo:

Suponiendo cinco grados de tipo infectivo á la toxina (T) y ocho grados de tipo de resistencia á los hematíes (N), la infección será vencida formándose en la sangre la *toxohematina* ó *antitoxina* T⁵ N⁸.

Dando por supuesto que ésta fuera la del tífus, el sujeto obtendrá *inmunidad* contra esta dolencia y cuantas tuvieren tipo infectivo *menor de ocho grados* que posee el tipo de resistencia, pero no la conseguirá para aquellas cuyo tipo infectivo sea T⁹ y T¹⁰.

Y como en nuestra *escala metropática* de —1 á +10 son los grados de infección y resistencia en esa escala progresiva de cuerpos antitóxicos (TN² = TN⁴ =TN¹⁰ = T² N⁴ = T³ N⁶T^x N¹⁰), se

encuentran las *toxohematinas* de todas las enfermedades infecciosas.

Puede formularse la siguiente

LEY ANTITÓXICA.—*Siempre que el tipo infectivo de la toxina actora sea inferior al tipo de resistencia del hematie receptor, por su combinación se formará una toxohematina capaz de inmunizar al organismo humano en cuantas toxo-infecciones tengan tipo menor al de la defensa hemática.*

2.^a Si los hematies han perdido con la adición de la toxina infectante X su composición química característica, ¿cómo conservan después su funcionalismo fisiológico y sus aptitudes defensivas?

Obvia es la contestación.

Por ley química se sabe que no hay *mútua penetración* en los cuerpos al combinarse. Así, cuando á un compuesto químico, por ejemplo, Na O, SO₃ se le agrega una base, KO, si aún es el ácido el dominante se formará la sal doble Na O, KO, SO₃ sin que el nuevo compuesto, al apropiarse de la nueva base, pierda en lo más mínimo sus propiedades primitivas; antes al contrario, como en esta sal doble sucede, cada uno de los componentes aislados es sumamente caústico, y unidos pierden su causticidad conservando las otras propiedades y más salientes las del cuerpo dominante.

Así al combinarse la toxina T^{-x} por ej., con los hematies T^{-x} N¹⁰ en el cual, como la potencia hemática domina, se conservarán las propiedades fisiológicas y químicas de los hematies ligeramente modificadas, empero sin sufrir tan ostensible modificación que imprima carácter al nuevo cuerpo.

Por eso las toxohematinas, cuyo grado de resistencia sea inferior al infectivo de las toxinas que sobre ellas actúen, se descompondrán por la acción de éstas y viceversa; y

3.^a Si la producción de las toxinas es incesante é incesante también el paso del barro tóxico á la sangre, siendo por lo tanto la infección la consecución de actos infectivos, progresivos, y si los hematies emplearon su potencia defensiva en el primer acto infectivo, ¿quién defendió después al organismo?

La respuesta es bien sencilla.

Del mismo modo que sin cesar se produce el barro tóxico, incesantemente se elaboran los hematies y en cantidades iguales, mientras el fisiologismo de los órganos *genohemáticos* no se altere; de ahí que aun cuando el paso del barro tóxico á la sangre sea constante, según va pasando se va por elementos nuevos neutralizando hasta que la absorción del barro tóxico cese por una de dos causas.

A. Y es la más común, por agotamiento de la colonia productora, la cual se extingue rápidamente en este período por vejez ó por auto-intoxicación.

B. Más rara, por aclimatación de la colonia patógena en cuyo caso deja de producir toxinas.

Esto explica la duración y curación de la enfermedad cuando los dos elementos actores están equilibrados en potencia atómica ó cuando, siendo algo mayor la de la toxina, la medicación le presta al organismo la resistencia que le falta hasta equilibrarse y esperar el agotamiento de la colonia patógena.

Reacciones químicas.—Demostrado ya que *los hematies son el cuerpo específico de afinidad ó neutralizante de las toxinas* por el que éstas sienten *atracción molecular especial*, las reacciones químicas que al ponerse en contacto unos y otros se originan, deben ser aproximadamente las que siguen:

Primera. Cuando *hay exceso de toxina ó sea de poder virulento*, serán:

$$T^x + N = T^x N$$

En este caso

$$T^x = \frac{Cu_{2x} N_{u_{2x}} H_{u_{2x}} O_{u_{2x}} Ca_{11} S_5}{(T(HI)_{10}^{10} Mg)_{10}^{10} Md}$$

$$N = \frac{Cu_{213} H_{u_{213}} Fe_{90} N_{440} Ph_{350} O_{u_{217}} K_{10} O_{u_{2x}}}{1-5}$$

$$T^x N = \frac{Cu_{1x} N_{u_{1x}} H_{u_{1x}} Cu_{rx} A_{a_{11}} S_5}{(T(HI)_{10}^{10} Mg)_{10}^{10} Md}$$

$$+ \frac{Cu_{213} H_{u_{213}} Fe_{90} Ph_{350} N_{440} O_{u_{217}} K_{10} + O_{u_{2x}}}{1-5}$$

$$+ 10 HO$$

ó lo que es igual la fórmula, equivaldría á

$$T^x N = \frac{Cu_{213x} N_{u_{244x0}} H_{u_{213x}} O_{u_{210x}} Ca_{11} S_5 Fe_{90} Ph_{350} K_{40} 10HO}{(T=(HI)_{10}^{10} Mg)_{10}^{10} Md} \frac{1}{-5}$$

Explicación.—La combinación de la toxina con los hematíes en diez partes de agua que toman el suero de la sangre, produce un

nuevo cuerpo coloideo semillíquido de gran potencia tóxica por ser la toxina la dominante.

Para formarse este nuevo cuerpo que pudiera considerarse como una *sal coloidea compleja* se verifican las siguientes reacciones:

I. La toxina, producto de desasimilación monoplasmóidea y de detritus orgánicos en descomposición, donde el anhídrido carbónico se encuentra en cantidad no pequeña, es una substancia protéica que actúa como ácido y por su acción de contacto con los hematíes que como base ofician, desarrollan fermentaciones y putrefacciones varias hasta constituir el nuevo complejo coloideo.

II. Al combinarse la toxina con los hematíes se *sobreoxidan* los principales elementos de aquélla y fijan el ozono (O_{2x}) que *en depósito y en suma concentración* tienen estos hasta saturarlos, haciéndose incapaz, este nuevo cuerpo, para fijar desde aquel instante el oxígeno que por la respiración y piel á la sangre llega. Esta es la causa de que la sangre en estas circunstancias agitada con el oxígeno, no toma la coloración roja normal, siendo su color pardo intenso.

III. La potencia intensiva de estas múltiples oxidaciones reseñadas produce cantidad mayor de calórico, del normal, quien con la presencia del fermento putrescible que en la mezcla toxo-hematina se elabora, da lugar:

A—A la disolución de la cubierta de celulosa de los hematíes, la cual se transforma en azúcar que se deposita en el plasma mediante la siguiente ecuación.



B—Sin cubierta protectora el contenido celular *en concentración atómica* con parte de la masa tóxica, se vierte en el plasma ocurriendo entonces los fenómenos que siguen:

a—Los hematíes se alargan y se confunden unos con otros formando masas compactas. Este fenómeno y el anterior A también se producen artificialmente por la adición de gran número de substancias minerales y orgánicas (ácidos acético, láctico y fosfórico libres; carbonato de amoníaco; hidrógeno arsenical, etc.).

b—La hemoglobina se desdobra en globulina y hematina y ésta en hemina y hematófina.

c—El suero adquiere color rojo por la disolución en él, de la hematófina.

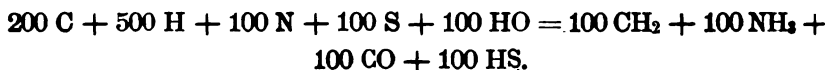
d—El hierro contenido en la hemoglobina forma con la cantidad precisa de anhídrido carbónico y óxido de potasio, carbonato férrico potásico que se mezcla en el plasma privando al organismo de aquel

principio indispensable que ya de ninguna parte puede tomar, según la siguiente fórmula:



e—Y por último, con los residuos que quedan, después de verificadas las reacciones químicas antedichas, se forma un cuerpo complejo coloideo semilíquido que es la toxo-hematina $\text{T}^x \text{ N}$, la cual se mezcla con el plasma, descomponiéndole y haciéndole inapto para la vida.

C—En el plasma se encuentran varios gases, entre ellos el óxido de carbono, hidrógeno protocarbonado, amoníaco, anhídrido carbónico, hidrógeno sulfurado, etc., producto de la putrefacción de la sangre, según la ecuación siguiente:



D—La sangre se torna ácida merced á que por el exceso de anhídrido carbónico las reacciones se *sobreacidan* y dan lugar á diversos ácidos orgánicos.

Segunda.—Cuando hay *exceso de elemento neutralizante* ó sea de *poder defensivo* será:

$$\text{T} + \text{N}^x = \text{TN}^x$$

En este caso:

$$\begin{aligned} \text{T} &= \frac{\text{Cu}_{2x} \text{Nu}_{2x} \text{Hu}_{2x} \text{Ou}_{2x} \text{Ca}_{11} \text{S}_5}{\left(\text{T (SI)} \left\{ \begin{array}{c} \text{Mg} \\ - 1 \text{ Md} \end{array} \right\} \right)} \\ \text{N}^x &= \frac{\text{Cu}_{213} \text{Hu}_{213} \text{Fe}_{90} \text{N}_{440} \text{Ph}_{350} \text{Ou}_{210} \text{K}_{40} + \text{Ou}_{2x}}{1 - 10} \\ \text{TN}^x &= \frac{\text{Cu}_{2x} \text{Nu}_{2x} \text{Hu}_{2x} \text{Ou}_{2x} \text{Ca}_{11} \text{S}_5}{\left(\text{T (SI)} \left\{ \begin{array}{c} \text{Mg} \\ - 1 \text{ Md} \end{array} \right\} \right)} + \\ &\quad \frac{\text{Cu}_{213} \text{Hu}_{213} \text{Fe}_{90} \text{N}_{440} \text{Ph}_{350} \text{Ou}_{210} \text{K}_{40} + \text{Ou}_{2x}}{1 - 10} + 10 \text{ HO} \end{aligned}$$

ó lo que es lo mismo, la fórmula equivaldría á

$$\text{TN}^x = \frac{\begin{array}{ccccccc} \text{Cu}_{213x} & \text{Nu}_{2440x} & \text{Hu}_{213x} & \text{Ou}_{210x} & \text{Ca}_{11} & \text{S}_5 & \text{Fe}_{90} \text{Ph}_{350} \text{K}_{40} 10 \text{ HO} \\ + & + & + & + & & & + \end{array}}{\left(\text{T (SI)} \left\{ \begin{array}{c} \text{Mg} \\ - 1 \text{ Md} \end{array} \right\} \right) - 1 - 10}$$

Explicación.—Dedúcese de todo esto, que siendo menor la cantidad de veneno tóxico que penetra en el torrente circulatorio que la potencia de los hematíes, su elemento neutralizante, por las causas expresadas en el caso anterior, éstos destruyen los efectos de aquél, dando lugar á reacciones químicas diversas hasta constituir la toxo-hematina TN_x que en su escala progresiva no constituye otra cosa que una forma alotrópica de los hematíes quienes conservan sus caracteres típicos modificados en su última composición, excepto aquellos (muy pocos) que siendo destruidos, cual se indicó anteriormente, se mezclan con el plasma caracterizándole sin alterarle en tal modo que se haga inapto para la vida.

Se explica perfectamente nuestro aserto, teniendo en cuenta que cuanto mayor sea la cantidad de líquido donde se disuelva determinada proporción de veneno, menor es su actividad porque á la mayor disociación de sus átomos va unida la divisibilidad de sus energías vitales y con ella la atenuación de su potencia activa y la menor intensidad en sus químicas reacciones.

Inmunidad.—En el lugar oportuno dijimos que *inmunidad* es la resistencia que opone el organismo humano á dejarse influir por el gérmen infectivo; de manera que el sujeto receptor será inmune, cuando carezca de condiciones apropiadas para la evolución del citado gérmen siendo por consiguiente las que posee totalmente opuestas á la atmósfera específica del mismo.

Sabemos también que esta es *constante* cuando es ingénita en el sujeto receptor y *accidental* si es producida por causas extrañas al individuo.

Y hemos visto asimismo la clase de *defensas* que el organismo opone al acto infeccioso.

La *inmunidad constante* es debida á la potencia higiodinámica de las defensas, que ha de ser + 10 para que el individuo sea permanentemente inmune. Si por alguna micropatía ú otra causa se altera esta cifra, perderá este carácter mientras dure la causa productora.

La *inmunidad accidental* puede ser casual y artificial.

Explicada queda la primera al tratar de la *defensa accidental*.

La *artificial* es provocada por maniobras mecánicas y consiste en la explicación voluntaria de los principios en que la *casual* se basa.

En el siglo XVIII, Husham habla de la inoculación del pus de la viruela para preservar de esta enfermedad, y desde Jenner hasta hoy han sido infinitas las tentativas de inmunidad artificial llevadas á cabo por varios experimentadores, pero á nuestro compatriota el ilustre Ferran corresponde la gloria de ser el primero que después del

sabio inventor del *cow-pox*, practicó en 1884 la vacunación preservativa contra el cólera con suero de la sangre de individuos que hubiesen padecido dicha enfermedad; pues si bien antes que él, Babola en 1859 y Massato en 1864, inocularon productos diftéricos, sus experiencias fueron en tan corto número que no tienen importancia.

Pasteur inoculaba cultivos atenuados y envejecidos hasta producir el agotamiento de su potencia infecciosa.

Fodor y Natall neutralizaron las excreciones de las bacterias, y abandonando el procedimiento del célebre químico Pasteur, practicaron las vacunaciones químicas con antitoxinas.

Fraenkel operaba con barro bacilar por el calor atenuado y sin acción terapéutica alguna.

Y Behring, Buchner, Kitasato, Wassermann, la Srta Catani, Tizzoni, Kossel, Héricourt, Richet, Roux, Klebs, Loeffler, Nicolaier, Ehrlich, Arouson, Ferran, Llorente y otros muchos que sería prolijo enumerar, han pretendido conseguir la inmunidad con la inyección hipodérmica de suero sanguíneo procedente de animales previamente inmunizados, á cuyo fin inyectaban en burras, cabras, cerdos, perros y por último en el caballo, la sangre extraída del cávia inoculado de la enfermedad cuya inmunidad se pretendía.

Respetando nosotros los trabajos de todos los sabios experimentadores que á tan profunda ciencia dedicaron sus desvelos, creemos que la experimentación debe encauzarse por caminos diferentes á los hasta el día seguidos.

La *inmunidad artificial* se obtendrá por dos medios; por *micro-inmunización* y *toxo-inmunización*.

I

Microinmunización.

Cuando sea ocasionada por la inyección de cultivos monoplasmóideos.

Pueden seguirse dos procedimientos.

1.º El de Pasteur y sus discípulos, consistente en inocular cultivos de los *agentes infectivos exógenos*, atenuados hasta el agotamiento de su potencia morbosa.

2.º El propuesto por nosotros. Consiste en aumentar, con *monoplasmoides autógenos vivos y homónimos*, las defensas orgánicas hasta darles la resistencia necesaria contra los agentes infectivos.

Para conseguirlo se actúa con cultivo de los monoplasmoides autógenos (estreptococos, colibacilos, aspergillos, neumococos, etc., etc.);

y se les siembra inyectándolos luego en las mucosas, de donde normalmente son habitantes.

Los procedimientos seguidos en uno y otro caso son los ordinariamente empleados.

II

Toxo-immunización.

Cuando es debida á la inoculación de las excreciones monoplasmoides preparadas al efecto.

De dos maneras se puede operar también en este caso:

1.^a Con *toxinas* procedentes de monoplasmoides *exógenos*, cual hasta el día se ha verificado, á fin de producir en la sangre una substancia que neutralice el efecto de las toxinas excretadas por los microbios actores, á los que se ha dado el nombre de *antitoxinas* y nosotros denominamos *antitoxinas exógenas* ó *exantitoxinas*.

2.^a Con *excretinas*, procedentes de monoplasmoides *autógenos* para dar á la sangre resistencia necesaria contra la acción de las *toxinas exogénicas* y al producto resultante en la sangre llamamos *antitóxinas, autógenas* ó *auto-antitoxinas*.

La técnica de las inyecciones es la misma para ambos casos, y consiste en inocular uno ó más centímetros cúbicos por la vía hipodérmica y por el procedimiento ordinario, según la potencia del *siero antitóxico* y la edad del individuo.

Por cualquiera de los procedimientos indicados se obtendrá la inmunidad; pero será más segura y duradera cuanto más se aproximen éstos al fisiologismo orgánico.

Débense, por lo tanto, dirigir nuestras investigaciones al estudio de los compuestos químicos procedentes de los organismos biológicos que sirven de defensa al organismo humano contra las invasiones de agentes patógenos infecciosos.

Sólo cuando hayamos podido estudiar *la vida íntima* de los monoplasmoides en la misma atmósfera en que habitan, lo cual no conseguiremos hasta que dispongamos de microscopios de más potencia y perfeccionados en armonía con los nuevos estudios sobre las *variedades de la luz* y sus infinitas combinaciones, hasta el día muchas desconocidas.

Este *microbioscopio del porvenir* es la piedra fundamental donde el edificio de la inmunidad en su verdadero aspecto se cimenta.

¡Ojalá sea pronto una verdad tan gran conquista!

III

Seroterapia.

Tiene por objeto curar las enfermedades infecciosas por las inyecciones del suero de la sangre puro ó antitóxico ó de suero artificial.

Por los procedimientos hematoterápicos conocemos que la sangre de muchas especies animales contienen sin preparación alguna, antitoxinas naturales, capaces de neutralizar ó destruir el efecto de determinados venenos microbicos.

Hay quien afirma también, aun cuando nosotros lo dudamos, que los elementos figurados de la sangre introducidos en el tejido celular desempeñan únicamente el papel de cuerpos extraños, siendo el suero el que fácilmente se reabsorbe. Nada tiene de extraño que se haya pensado en utilizar tan sólo este último producto, ora proceda de animal inmunizado natural ó artificialmente, ó bien sea químicamente fabricado.

La seroterapia será, por lo tanto, *fisiológica. antitóxica y química.*

A. *Seroterapia fisiológica.*—No necesita preparación alguna y sólo sí obtener el suero procedente de animal naturalmente inmunizado, en perfecto estado de pureza.

Mairet y Bose, de su estudio sobre el suero de la sangre, deducen que cualquier suero tiene condiciones inmunizantes y curativas por sus propiedades coagulantes y es nocivo por sus propiedades tóxicas: formulando las siguientes conclusiones:

1.^a Que las dos propiedades esenciales que tiene el suero son *propiedades tóxicas y propiedades coaguladoras.*

2.^a Que la acción del calor y la adición de cloruro de sodio y sulfato de sosa consiguen abolir las propiedades coaguladoras.

3.^a Que á las propiedades tóxicas se deben los efectos sintomáticos producidos por las inyecciones intravenosas de suero, no manifestándose las propiedades coagulantes más que en un momento dado de la inyección, casi cuando termina su acción tóxica.

4.^a Que las propiedades indicadas las contiene únicamente el precipitado, no teniendo ninguna el extracto alcohólico.

5.^a Que no es posible separar por el calor las materias tóxicas y las materias coaguladoras.

6.^a Que á juzgar por sus reacciones, estas dos materias forman parte del grupo de las sustancias albuminoideas.

Puédese, por consiguiente, utilizando estas propiedades naturales del suero fisiológico, conseguir la curación de algunas enfermedades

infecciosas con la inyección del mismo, siempre que se halle á cubierto de infecciones.

Para obtenerlo completamente puro, Richet y Héricourt proceden de esta manera.

1.º Se ata fuertemente al animal para que no pueda desasirse.

2.º Con todas las precauciones antisépticas que la ciencia indica se pone al descubierto la carótida.

3.º En el límite superior de la parte de arteria descubierta, se liga ésta y en la parte inferior se coloca una pinza de Péan y se corta la arteria en el centro.

4.º Se introduce luego en el extremo inferior un tubo de cristal aséptico unido á un tubo de caucho, esterilizado y tapado con uata.

5.º Terminada esta última operación, se quita la pinza y la sangre se recibe en un matraz aséptico hasta llenarle casi por completo.

6.º Se pone la pinza de nuevo para cohibir la sangre, se retira el tubo del matraz, que se cierra con uata, llenando de idéntica manera cuantos matraces se necesiten ó se quieran llenar.

7.º El suero límpido se consigue dejando reposar la sangre en los matraces veinticuatro horas, durante las cuales los glóbulos y la fibrina se depositan en el fondo y el suero sobrenada.

Las jeringas usadas para las inyecciones son de 20 c. c. de capacidad. Las hay de varios autores, pero las más usadas son las de Roux y Aronson y se procede por el método ordinario.

B. Seroterapia antitóxica.—Es la aplicación, como tratamiento de las enfermedades infecciosas, del suero dotado de propiedades antitóxicas adquiridas por inmunidad accidental ó por medios artificiales.

Será, por lo tanto, *accidental* y *artificial*.

La *accidental* se efectúa cuando la sangre ha adquirido la antitoxina curativa ó inmunizante, por haber padecido anteriormente una enfermedad infecciosa determinada.

La *artificial* es la que por virtud de una serie de operaciones especiales de laboratorio, se dota al suero fisiológico de poder inmunizante y curativo contra ciertas enfermedades infecciosas de que antes carecía.

I. Accidental.—Se extrae el suero de la sangre de animales dotados de inmunidad accidental para ciertas enfermedades.

El procedimiento: el indicado para el suero fisiológico y sin preparación anterior alguna.

Existen tres clases de inmunidad; la *natural*, en la que ingénitamente posee la sangre cantidad de elemento neutralizante, suficiente

á destruir el efecto de una infección determinada; la *accidental*, que es la producida después de haber padecido una enfermedad infecciosa y la *artificial* provocada por los procedimientos de laboratorio.

El individuo, que, atacado de una enfermedad infecciosa, vence, puede suponerse que estaba dotado de inmunidad natural, siendo de mucha intensidad el tipo infectivo (+ 10). Sólo así pudo destruir sus efectos; de modo que es una redundancia decir inmunidad accidental cuando sólo es una variedad de la natural.

De forma, que cuando en un individuo infectado el tipo infectivo y el tipo de resistencia casi se equilibran, si es mayor el tratamiento, decide el triunfo ayudando á la resistencia.

Y en este caso la sangre de aquel organismo queda *accidentalmente* dotada de propiedades antitóxicas contra la enfermedad anteriormente vencida.

Las inyecciones se practican por el método antes indicado.

II. *Artificial*.—Para la práctica de este procedimiento ó sea hasta producir la *inmunidad artificial* ocasionada por una serie de operaciones destinadas á llevar á la sangre gradualmente la cantidad de antitoxina necesaria para anular en este caso dado una infección, se hacen precisas las siguientes operaciones de laboratorio.

De tres clases son las que se requieren hasta llegar á este resultado:

De *producción*, de *inmunización* y *profiláctico curativas* todas las cuales conocen ustedes por estar consignadas en todos los libros de esta clase.

IV

Valor terapéutico de los sueros antitóxicos.

De todo lo dicho se infiere que en la situación actual de la ciencia no existe otro tratamiento mejor para la preservación y curación de las enfermedades infecciosas que el de los sueros antitóxicos.

Muchos son los producidos hasta el día.

Todos sabemos que los hay antidiftéricos, antirrábicos, anticoléricos, antineumónicos, antitíficos, antidisentéricos, anticancerosos, antituberculosos, etc., etc., antiestreptocócicos y el autogénico del que tiene el honor de leeros este trabajo.

Es decir, uno diferente por cada enfermedad infecciosa.

Lo que implica la idea, en nuestro concepto errónea, de que todos se diferencian en su composición química.

Y, en efecto, á aislar las toxinas se han dirigido los esfuerzos de

químicos eminentes y no han podido conseguirlo; obtienen con sus trabajos de laboratorio productos siempre idénticos en su composición, si bien diferentes por la cantidad de veneno orgánico que contienen.

Es decir; que *todos los sueros antitóxicos son químicamente semejantes*, llenando, por lo tanto, *indicaciones idénticas*.

Y al modo que una disolución de cloruro mórfico, por ejemplo, será un cuerpo inerte dentro de un organismo dado si contiene el uno por ciento de substancia activa; calmará el dolor ó será anestésica al 10 por 100 y venenosa al 15 por 100 y mortal de necesidad al 20 por 100, así será inerte, inmunizante, curativo y venenoso cualquier suero, según contenga el uno, el dos, el cinco y el diez, por ejemplo, de veneno orgánico en su composición, teniendo en cuenta que se sobreentiende aplicado en un mismo organismo, toda vez que modifican la acción terapéutica de los sueros, como de todo medicamento, la constitución orgánica del sujeto receptor, el tipo infectivo de la dolencia en que se aplica y las condiciones del sitio ó sujeto productor.

Y esto se explica fácilmente: si los monoplasmoides todos, ya sean exógenos ó autógenos se alimentan *igualmente* de las sustancias albuminoideas de la sangre, sus productos de excreción han de ser *igualmente* semejantes, si bien ligeramente modificados por la acumulación de sus detritus orgánicos aun cuando esto casi en nada afecta á su composición.

En este principio fundado, nosotros hemos ejecutado experiencias prácticas, por las cuales hemos podido apreciar que, indistintamente empleado el suero antidiftérico en las diferentes enfermedades infecciosas, nos ha dado resultados positivos en todas ellas, variando sólo la cantidad inyectada, según la dolencia y el sujeto, y lo mismo ha sucedido con los otros sueros.

De forma que, si por sus caracteres físicos en nada se diferencian; si su composición química en su calidad no es diferente, variando sólo en la cantidad de veneno orgánico, y experimentalmente sus resultados son semejantes, deducimos:

A.—Que es indudable el valor de los sueros antitóxicos en las enfermedades infecciosas, los cuales obran aumentando el potencial de defensa en la sangre.

B.—Que se puede usar indistintamente cualquiera de ellos en todas las infecciones, graduando el tipo infectivo de éstas, el potencial de acción del suero y la receptividad terapéutica del sujeto receptor.

C.—Que, por lo tanto, debe emplearse con preferencia nuestro

suero autogénico en todas las infecciones, aumentando la cantidad hasta saturar la sangre del elemento neutralizante (N), sobre todo en las infecciones endémicas y endemo-epidémicas, que son las más constantes. En las exo-epidémicas debe usarse, siempre que sea posible, suero exogénico.

D.—Que el suero autogénico, ó cualquier otro, debe emplearse en la inyección hipodérmica, y á la vez el suero químico en inyección reoal en cantidad considerable.

E.—Que la cantidad de suero que ha de inyectarse como dosis máxima no puede precisarse sino después de haber especificado lo dicho por el inciso B.

Tal es, en suma, nuestro modesto criterio en asunto tan importante.

A dilucidar tan importante problema deben dirigirse los esfuerzos de los sabios, y se dirigirán los nuestros en lo sucesivo, puesto que obtenido este triunfo se evitarían no pocas dificultades en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

La sencillez es la mejor garantía de la verdad.

«LAVATURA MEDICATA DELL'ORGANISMO»

par MM. SANQUIRICO et SCOFONE (Torino).

Con questo titolo rendiamo conto dei primi risultati ottenuti in una serie di esperienze colle quali ci siamo intesi di preparare il terreno ad ulteriori studi sulla *Disinfezione dell'organismo*, mediante il lavaggio per il circolo sanguigno, argomento vasto di fisio-patologia e farmacologia sperimentale ad un tempo. Il principio fondamentale del lavaggio dell'organismo ebbe piena conferma nelle pubblicazioni che vi si riferiscono e trovò in uno, piuttosto che in altro modo, una certa applicazione: da ciò prendiamo argomento a sperare che la nuova meta verso cui lo indirizziamo, possa portare qualche frutto pratico,

Queste esperienze si allacciano ad altre tendenti al medesimo scopo eseguite anni addietro da uno di noi ed in parte sommariamente pubblicate, colle quali si stabilirono alcuni fatti che formano il punto di partenza del nostro studio, e cioè; 1° che il lavaggio vale anche per eliminare tossine introdotte nell'organismo a dose letale; 2° che i pro-

dotti delle culture di determinati microrganismi, iniettati in circolo, possono creare nell'organismo un ambiente sfavorevole alla moltiplicazione dei medesimi; 3° che l'iniezione in circolo di piccole dosi di sostanze dotate di forte potere bactericida poteva essere compatibile con la vita.

Questi fatti, presi isolatamente, poco potrebbero lasciarci sperare per lo scopo che ci siamo proposti: nasce per altro nell'animo nostro la convinzione che, potendoli applicare simultaneamente a norma dei casi, si possa arrivare a qualche utile risultato.

Ed è perciò che nel riprendere le esperienze al punto nel quale si erano arrestate, ci siamo senz'altro proposti di ricorrere, per ora, al lavaggio medicato con sostanze antisettiche, in quanto nei processi infettivi non *basta sempre e soltanto spegnere ogni attività vitale nei microrganismi, ma è altrettanto necessario eliminare i loro prodotti più prontamente e più largamente che non avvenga colle secrezioni normali.*

Nè ci pareva poi di minor considerazione la circostanza che col mezzo del lavaggio noi avremo sicuramente portato in modo molto diffuso, in tutto l'organismo, la sostanza che volevamo provare.

Prima però di iniziare i nostri esperimenti, onde eliminare, nel limite del possibile, ogni causa di errore e di meno che esatta interpretazione dei fatti che avremo mano mano rilevato, abbiamo voluto vedere, prima di ogni altra cosa, se il lavaggio eseguito con semplice soluzione fisiologica in animali sani e nella proporzione dell'8 % che abbiamo stabilito di usare, era capace di produrre qualche alterazione funzionale permanente o transitoria, e ne risultò che tale operazione è perfettamente innocua: gli animali, passato il primo momento, durante il quale si ristabilisce l'equilibrio nella pressione vasale ed appaiono un po' abbattuti, si riprendono prontamente, ed eliminano rapidamente per le vie urinarie il liquido di lavaggio, il quale, esaminato coi comuni mezzi di analisi clinica, si mostra privo di albumina e di emoglobina, anche quando il lavaggio fu eseguito per tre volte di quattro in quattro ore, mostrandosi poi i reni completamente sani e normali.

Questo reperto ha, nel caso nostro, molta importanza in quanto ci insegna non essere imputabili al lavaggio, ma alle sostanze in esso contenute, o alle infezioni stesse, quella più o meno notevole albuminuria ed emoglobinuria che avremo a rilevare nelle nostre ricerche.

Questa prima nostra comunicazione si riferisce alla ricerca delle proporzioni nelle quali determinate sostanze antisettiche iniettate nel circolo sanguigno, possono essere tollerate senza effetti nocivi pros-

mi o remoti dell'organismo degli animali che abbiamo adottato per le nostre esperienze, cioè i conigli.

Nella scelta di queste sostanze non seguimmo un ordine prestabilito: questo verrà in seguito, quando i risultati finali ci faranno orientare verso l'uno piuttosto che un altro gruppo di sostanze: per intanto ne scegliemmo qualcuna a caso, considerando ora il loro elevato potere antisettico, ora la loro minore tossicità per l'organismo, ora anche la loro novità.

SUBLIMATO

Questa sostanza fu la prima a richiamare la nostra attenzione per il suo forte potere battericida e per la tendenza odierna ad applicarlo per la via endovenosa.

Con milligrammi 7,5 per Kg., gli animali muoiono dopo 50 ore circa.

Con milligrammi 5 per Kg., gli animali muoiono dopo 60 ore circa.

Con milligrammi 2,5 per Kg., gli animali muoiono fra il sesto ed il settimo giorno.

Con milligrammi 2 per Kg., gli animali sopravvivono, pur presentando per un giorno o due apparenza malata ed una discreta albuminuria. Questa però scompare presto e gli animali riprendono tosto la primitiva vivacità.

Ripetendo sullo stesso animale per due volte alla distanza di sei ore l'iniezione della massima dose tollerata, raggiungendo quindi una proporzione che in una sola volta sarebbe stata mortale, gli animali sopravvivono, ma per tre o quattro giorni si mostrano alquanto abbattuti, eliminano poca urina ricca di albumina: questa va però grado grado scomparendo ed al sesto giorno non è più rilevabile coi mezzi analitici sempre usati da noi...

Gli animali morti colle dosi maggiori suesposte presentano il seguente principale reperto necroscopico, caratteristico: congestione intensa delle pareti intestinali; feci semifiuide e fluide; rene grosso, bianco; fegato fortemente congesto nei casi più acuti, con caratteri degenerativi nei meno acuti. Dell'esame microscopico dei pezzi conservati si renderà conto nel lavoro completo.

TIMOLO

Questa sostanza si raccomanda per il suo alto potere microbica, per la sua limitata tossicità e per la non ancora riconosciuta azione cumulativa. Nelle nostre esperienze abbiamo confermato le precedenti

osservazioni sulla sua azione farmacologica, cioè: diminuzione dell'eccitabilità riflessa, della forza muscolare, apatia, sopore (Kussner, Huseman), colorito bruno assunto dalle urine (Bozzolo, Graziadei), albuminuria, acceleramento ma non indebolimento nei movimenti del cuore, mai però convulsioni nè emoglobinuria, per quanto Marchand abbia osservato la distruzione dei globuli rossi trattati con soluzioni concentrate di timolo.

Questa sostanza non è solubile che nella proporzione di 1 : 1200; si presta perciò male per essere iniettata a grandi quantità nel sangue ed è così che non abbiamo avuto modo di fissare la massima dose tollerata. Le soluzioni più concentrate che si potevano ottenere coll'aggiunta di alcool non facevano al caso nostro e neppure le tentammo. D'altronde, al nostro scopo, bastava vedere se il lavaggio con soluzione saturata di timolo poteva essere applicato diverse volte a brevi intervalli, onde in poche ore una quantità relativamente grande di timolo passasse attraverso all'organismo.

Sottoponemmo, difatti, alcuni animali a tale lavaggio nella proporzione solita dell'8 ‰ del peso del corpo, per tre volte consecutive nelle 24 ore, facendo l'iniezione lentamente per la vena marginale dell'orecchio; non si ebbero mai a rilevare sintomi di intolleranza, oltre ai fenomeni sopra enunciati che furono sempre passeggeri, come fu transitoria la presenza dell'albumina nelle urine. Notiamo che in queste non si è mai riscontrato emoglobina, soltanto per rilevare che l'emoglobinuria invece apparve quando identico trattamento fu eseguito sopra animali infettati con colera dei polli molto virulento.

Facciamo questo primo accenno alle nostre applicazioni pratiche per avvalorare fin d'ora una delle nostre considerazioni finali e per rilevare come mancando tale fenomeno nel semplice lavaggio con timolo, e non producendosi spontaneamente nell'animale infetto, come abbiamo constatato con apposite osservazioni, sia giuocoforza ammettere che la infezione da noi cimentata, e certo altre ancora, possano provocare una modificazione nella crasi sanguigna o una diminuzione nella resistenza globulare, come da altri fu già osservato.

Allo scopo poi di iniettare in una sol volta maggiori quantità di timolo, abbiamo spinto il lavaggio fino al 12 ‰ del peso del corpo; limite che con semplice soluzione fisiologica può essere anche oltrepassato. Ma abbiamo veduto insorgere fenomeni gravi di intolleranza, come lipotimia, paresi, coma: il tutto bensì transitorio, ma con tale imponenza che non abbiamo insistito in questo procedimento sotto la considerazione che non sarebbe stato possibile applicarlo negli animali con processi infettivi in corso.

Ciò stante possiamo concludere che nelle 24 ore possono essere iniettati 20 centigrammi di timolo per Kg. (che tanto ne contenevano le soluzioni colle quali abbiamo eseguiti i lavaggi) senza determinare altro che una transitoria albuminuria.

Tachiolo Paternó.

Questa sostanza, comparsa solo da pochi mesi sull'orizzonte dei più eroici antisettici, non poteva a meno di destare il nostro interesse; potemmo averne per le nostre prove dalla cortesia dell'istesso prof. Paternó una discreta quantità in soluzione titolata all' 1 %.

Secondo qualche comunicazione già pubblicata a suo riguardo grande sarebbe la sua potenza antisettica locale: le sue iniezioni endovasali ed anche sottocutanee sarebbero capaci di arrestare processi infettivi già in corso. Confermandosi questi risultati, confermandosi che la sua tossicità è relativamente piccola in confronto di altri antisettici, è certo che il problema che ci siamo proposto sarebbe già pressoché risolto.

A dir vero, il tachiolo non potrebbe prender posto nelle nostre esperienze; non essendo possibile applicarlo altrimenti che sciolto nell'acqua distillata, questa dovrebbe essere nel lavaggio in tale quantità da uccidere gli animali nell'atto stesso operatorio.

Non disperando però di poterlo associare con qualche artificio alle lavature con soluzione fisiologica, abbiamo per intanto determinato la minima dose tossica e la massima tollerata.

Ed ecco i nostri risultati.

Con 2 centigrammi per Kg. in soluzione all'1 %, gli animali muoiono come fulminati al fine dell'operazione, per quanto fatta lentamente per la vena marginale.

Diluendo questa quantità all'1 su 200, la morte avviene egualmente, ma in modo meno rapido.

Con 1 centigrammo per Kg., l'animale sopravvive per qualche ore con gravissima dispnea, contrazioni fibrillari, opistotono, e muore per paralisi respiratoria presentando, alla autopsia fatta immediatamente dopo la morte, una enorme congestione di tutti i visceri.

Riducendo la dose a centigrammi 0,75, questa è tollerata senza alterazioni rilevabili all'infuori dell'aspetto malato presentato dall'animale.

Ripetendo sullo stesso animale di 48 in 48 ore, tre volte la medesima iniezione, l'unico fatto che abbiamo potuto constatare fu la presen-

za di albumina nelle urine, che però scomparve dopo due giorni: mai rilevammo neppure tracce di emoglobina.

In altre esperienze ripetemmo per tre volte, di quattro in quattro ore, la sopraesposta iniezione: notammo discreta dispnea dappprincipio, e sonnolenza per diverse ore: del resto l'animale mangiava; le feci si mantennero normali. Per converso le urine, che comparivano sempre tardivamente, si mostravano intensamente colorate in bruno e ricche di albumina. Lo spettroscopio ci rivelò la presenza di *emoglobina* e l'esame microscopico una grande quantità di cilindri granulosi, ma non globuli rossi.

E interessante notare che tanto l'albumina che l'emoglobina al terzo giorno sono completamente scomparse.

Non abbiamo più oltre spinto, per ora, le nostre indagini, essendo sufficiente al proposito nostro i dati che abbiamo brevemente esposti.

Aggiungiamo solo che, per quanto siano scarse le esperienze fatte al riguardo, possiamo ritenere che allungando considerevolmente la soluzione, ad esempio in quattro volumi di acqua stillata, non si migliora, ma si peggiora l'esito dell'esperienza.

Il fatto, anziché accidentale, essendo spiegabile, ci prefiggiamo di ritornare sull'argomento, potendo avere anche importanza nell'applicazione pratica che faremo del tachiolo sopra gli animali infettati.

ARGONINA

Con questa denominazione è designato il *Caseinato di argento*. Questa sostanza non fu ancora moltostudiata farmacologicamente: contiene poco argento; ma avrebbe un bastovole potere antisettico, che si mantiene anche a contatto delle sostanze albuminose, non si scompone a contatto del cloruro sodico, non è caustica, non è che debolmente tossica; per questi caratteri ci parve utile sottoporla alle nostre esperienze.

In questa abbiamo invero riconosciuta la sua scarsa tossicità. Il suo coefficiente tossico è di 25 centigrammi per Kg., facendo, come di regola, l'iniezione lentamente per la vena marginale. La morte allora avviene senza segni precursori. L'animale si spegne a poco a poco, proprio al finire della iniezione per progrediente paralisi cardiaca e respiratoria senza scosse e come se fosse in preda al sonno.

Quando però l'iniezione è fatta velocemente per la vena giugulare, allora la morte si verifica già con 17 centigrammi per Kg. Questa dose, invece, è tollerata quando sia somministrata lentamente per

l'orecchio. In questo caso appare chiaro una volta più il forte contributo che la velocità di somministrazione porta alla tossicità di una sostanza.

Gli animali trattati colle maggiori dosi tollerabili di argonina, non presentano mai segni di malessere. Solo le urine del primo giorno, colle quali si elimina il liquido che fu trasfuso, presentano un poco di albumina. Possiamo quindi ritenere che la massima dose tollerata non possa di molto superare i 17 centigrammi per Kg., a condizione però che la iniezione sia fatta lentamente.

PROTARGOLO

È propriamente un proteinato di argento e contiene 1'8,3 di questo metallo. Anche questa è una sostanza poco studiata farmacologicamente: si raccomandava nelle nostre esperienze per le medesime ragioni dell'argonina, della quale però è più tossica e deve, presumibilmente, godere anche un maggiore potere microbicide per il suo maggior contenuto in argento.

La minima dose tossica di questa sostanza fu determinata in 5 centigrammi per Kg.; con questa la morte si ha dopo 24 ore circa. Durante l'iniezione non si osservano gravi fenomeni di intolleranza: si nota soltanto indebolimento del cuore e leggera dispnea.

La dose massima tollerata raggiunge i 4 centigr. per Kg.

LISOLO

Fu provato perchè gli è generalmente attribuito un notevole potere microbicide e perchè le ricerche del Maas ci autorizzano a ritenerlo poco tossico per il coniglio.

Essendo una sostanza liquida, la dose, anzichè a peso, fu determinata per volume. Non è tollerata che nella proporzione di centimetri cubi 0,20 per Kg.: ma anche in tale quantità deve essere diluita nel liquido necessario per il lavaggio, cioè 89 centimetri cubi per Kg.

Nonostante ciò, anche con questa dose, benchè il cuore si mantenga valido, si presentano fenomeni di intolleranza: agitazione, dispnea, crampi, per cui bisogna procedere molto lentamente e sospendere l'iniezione tratto tratto. I fenomeni però scompaiono assai presto dopo il lavaggio.

Per evitarli e rendere quindi possibile l'applicazione pratica del lisolo, abbiamo tentato di applicare il procedimento da uno di noi indicato per allargare il potere del lavaggio contro gli avvelenamenti

aenti, cioè la preventiva o contemporanea somministrazione di una sostanza antagonista. Ma i nostri tentativi non ebbero alcun risultato; anzi, l'azione combinata delle due sostanze accelerò la morte invece di provocare una maggiore tolleranza verso il lisolo.

E qui termina la nostra rassegna, per quanto in grado di allargarla con le determinazioni di altre sostanze che abbiano in prova ed il cui studio si può dire ultimato.

*
*
*

Ma, avanti di finire, teniamo a dichiarare che lo studio delle nostre determinazioni, non privo di interesse scientifico, fu da noi fatto per avere un punto di partenza per le applicazioni pratiche. E chiaro che in queste bisognerà venire ad altre determinazioni a norma dei casi e delle infezioni colle quali faremo le nostre esperienze: giacchè non possiamo dimenticare che altro è sperimentare su animali sani, altro operare su animali infetti; altro è operare su processi infettivi a rapido decorso, altro su processi infettivi più lenti; altro, infine, operare con microrganismi molto resistenti, altro invece con microrganismi a debole resistenza.

Noi abbiamo già, a tal uopo, acquistato una certa esperienza nei tentativi fatti per orientarsi, e questa ci dimostra che molta parte degli esiti finali dovremo attenderla da un buono e razionale metodo di sperimentare.

Ed è perciò che possiamo dire fin d'ora che in queste ricerche dovremo scartare le sostanze molto tossiche, quelle la cui azione si esercita specialmente indebolendo il cuore o alterando la funzione renale in modo notevole.

RECHÉRCHES MICROSCOPIQUES SUR LA LOCALISATION DE L'EMPOISONNEMENT PAR LE CURARE

par Mr. CAVALIÉ (Bordeaux).

On sait depuis Claude Bernard et Vulpian que le Curare a pour effet d'abolir l'action des nerfs sur le muscle.

Le tronc nerveux, comme le muscle, paraissant rester fonctionnellement intact, ces auteurs ont conclu que le Curare paralyse les terminaisons nerveuses motrices (plaques terminales). Cette hypothèse n'a pas été admise par tout le monde sans conteste et quelques physiologis-

tes remarquables ont soutenu que le Curare agissait sur le tronc nerveux.

J'ai exécuté des recherches microscopiques à l'aide de la méthode d'Ehrlich à l'effet de préciser la localisation ou les localisations d'action du Curare.

Disons-le tout de suite, il ne semble y avoir aucune modification, aucune altération aussi bien dans le tronc nerveux que dans la fibre musculaire. Le Curare agit sur la plaque motrice terminale de la façon suivante (lapin et torpille):

1.^o Les noyaux d'arborisation sont altérés.

2.^o Le rameau nerveux, en pénétrant dans la plaque, fournit des branches primaires de forme et de calibre irréguliers. Les ramuscules secondaires terminaux ne sont pas colorés. On peut penser que ces ramuscules ont disparu ou bien qu'il se sont rétractés vers les rameaux primaires. Ce qui donnerait, dans ce cas, une nouvelle preuve de l'ambiobisme nerveux soutenu par mon maître, le professeur Mathias Duval,

Les noyaux fondamentaux ne sont pas atteints. J'ai montré d'ailleurs que ce sont des noyaux agglomérés de la fibre musculaire.

En conséquence le Curare supprime pendant la durée de son action le lieu d'union entre le nerf et le muscle (ramuscules secondaires terminaux et noyaux d'arborisation).

Je me propose de rechercher l'action de certaines substances, dites Curarisantes telles que les poisons de la fatigue ou encore certaines toxines d'oxygène microbienne (diphthérie).

L'ANESTHESIE PAR LE SCÈMNÔFORME. ACTION DE CET ANESTHESIQUE SUR LE CERVELET ET SECONDAIREMENT SUR LE CERVEAU

par MM. M. CAVALIÉ et G. ROLLAND (Bordeaux).

Nombreux sont les travaux qui ont eu pour but de rechercher à l'aide du microscope les modifications produites par une substance anesthésique sur le cerveau, par exemple. Il semble en effet que la perte des sens, le sommeil anesthésique, soient sous la dépendance directe du cerveau.

Les auteurs ne sont pas d'accord sur le mode d'action des anesthésiques qui ont été étudiés. Les uns ont noté des modifications des cellules de l'écorce cérébrale sous l'influence de l'Ether ou du Chloroforme (Demoor, Mlle. Stefanowska).

Les autres n'ont observé aucune modification nette (Lugaro, Soukanoff).

Avec le concours du Dr. Rolland j'ai recherché microscopiquement, à l'aide des trois méthodes de Golgi, de Nissl et d'Ehrlich, s'il existait des modifications des cellules nerveuses sous l'influence d'une substance anesthésique, le Scœmnoforme, qui est un triple mélange en certaines proportions de Chlorure d'Ethyle, de Chlorure de Méthyle et de Bromure d'Ethyle.

Le Chlorure d'Ethyle seul ayant pour résultat physiologique d'abaisser la pression sanguine, le Dr. Rolland a songé à faire le mélange ci-dessus indiqué, lequel n'entraîne pas l'abaissement de la pression sanguine.

Le Scœmnoforme d'autre part produisant une anesthésie très rapide et le réveil étant également très rapide sans accidents, il nous a paru intéressant d'étudier, s'il y en avait, les modifications produites sur les centres nerveux.

Pendant les premières minutes de l'anesthésie jusqu'à quinze minutes après le début, les cellules de l'écorce cérébrale ne présentent pas de modifications apparentes. Les cellules de l'écorce cérébelleuse, en revanche, sont atteintes.

Ce n'est que dans l'anesthésie morfinique et prolongée que les cellules de l'écorce cérébrale, sont nettement modifiées, comme celles de l'écorce cérébelleuse (1).

Cette localisation d'action d'une substance anesthésique sur le cervelet n'a rien qui puisse étonner. Il existe, en effet, de nombreuses substances qui le rendent chacune d'une façon élective dans tel ou tel tissu, dans tel ou tel organe, dans tel ou tel territoire de l'organisme.

La strychnine, par exemple, touche les éléments de la moëlle épinière; la nicotine, d'après Langley, les cellules nerveuses sympathiques; la muscarine, les éléments nerveux du cœur; le curare, enfin, localise son influence sur les terminaisons nerveuses motrices dans les muscles striés, sauf le muscle cardiaque.

Le Scœmnoforme agit sur le cervelet.

Et immédiatement se pose la question de savoir comment se produit l'anesthésie.

Nos recherches ne sont pas encore assez avancées, n'ayant intéressé

(1) Drs. Cavalié et Rolland—Action d'un anesthésique (le scœmnoforme), sur les centres nerveux.—Action successive sur le cervelet et le cerveau. Communication à la section d'Anatomie du XIV^e Congrès Intern. Madrid 1908.

jusqu'ici que le cerveau et le cervelet pour limiter la localisation d'action du Scœmnoforme sur le cervelet. Cette localisation peut s'exercer aussi sur la moëlle épinière, sur certains noyaux du tronc cérébral, sur le système sympathique. C'est ce que nous nous proposons d'étudier.

Nous retenons pour le moment ce fait nouveau et intéressant que l'anesthésie peut être produite sans modifications apparentes du cerveau et avec modifications nettes du cervelet.

M. Le prof. Van Gehuchten admet, d'après ses recherches, que la voie sensitive centrale pour monter au cerveau ne suit pas exclusivement le chemin du bulbe, de la protubérance et du péduncle cérébral. Ce chemin est parcouru seulement par la voie sensitive tactile par exemple, au contraire la voie sensitive douloureuse et thermique se rend dans le cervelet.

Dans ces conditions l'influence anesthésique du Scœmnoforme s'explique aisément parce qu'elle interromprait sur son parcours la voie sensitive centrale douloureuse, en atteignant le cervelet.

Aussi nous sommes nous proposés de rechercher minutieusement tous les signes cliniques produits par l'anesthésie sous le Scœmnoforme.

ZUR KENNTNISS DER «GAS CYSTENBILDUNG» IM GEHIRNE DES MENSCHEN

par Mr. HANS CHIARI (Prague)

Das gelegentliche Vorkomen zumeist sehr multipler cystenartiger Hohlräume im Gehirne des Menschen, welche Hohlräume keine eigene Wandung besitzen, vielmehr direct, von Hirnsubstanz begrenzt werden und in sich häufig Blutgefässe enthalten, ist schon seit langem bekannt. Clarke verglich die betreffenden Gehirn durch schnitte mit Schweizerkäse. Durch Reuling und Herring wurden im Jahre 1899 diese Hohlräume zuerst als durch gasbildende Bakterien und zwar den *Bacillus aërogenes capsulatus* bedingte post mortale Gascysten gedeutet. Seit der Zeit sind mehrfach einschlägige Fälle mit derselben Auffassung berichtet worden und betrafen diese Fälle meist vor der Lammellirung in Formol gehärtete Gehirne.

Chiari sah den I Fall im Jahre 1893 von der Section eines an Ty-

phus abdominalis in stadio ulcerationis verstorbenen 30j. Mannes, die Stunden nach dem Tode ausgeführt wurde. Zwei weitere Fälle kamen im Jahre 1900 vor bei einer Morbus Brightii verstorbenen 63j. Frau und einem an Typhus abdominalis gestorbenen 4j. Manne, deren Gehirn erst nach der Härtung in Formol secirt wurden.

Stets fanden sich ungeheure Mengen *Gram-beständiger* Bacillen, die in morphologischer Hinsicht den obgenannten Bacillen glichen. Die an die Gascyten angrenzende Hirnssubstanz war in keiner Weise pathologisch verändert. Der 4. Fall gelangte im Sommer 1902 zur Beobachtung und gelang es hier, in einem Theile des Gehirns die Gascyten sozusagen künstlich zur Entwicklung zu bringen und damit die postmortale Bildung derselben nach Arteines Experimenten zu erweitern. Es handelte sich um eine 29j. Frau, die an Sepsis post abortum gestorben war und bei der sich ausgebreitetes Empysem des subcutanen, intermus, cutanen, mediastinalen und subperitonealen Zellgewebes, Tympanites uteri mit Gasblasen in der Uteruswand neben jauchiger Endometritis und Schaumorganen vorfand.

Darnach wurde dieser Fall als Puerperalprocess aufgefasst, bei welchem es auch zu einer Infection mit gasbildenden Bakterien gekommen war. Der Puerperalprocess war durch den Streptococcus pyogenes bedingt gewesen; als Erreger der Gasbildung konnte der Bacillus aërogenes capsulatus cultivirt werden. Das Gehirn, das bis auf die de Grophienhemisphäre secirt wurde, war bei der Section vollständig frei von Gasblasen. Als dann die de Grophienhemisphäre die von der Section weg in 10 % Formollösung eingelegt worden war, nach 2 monater lamellirt wurde gleichen zeigte sich in ihr exquisite Schweizerkäsebeschaffenheit mit dem bakteriellen und histologischen Befunde wie in den früheren Fällen. Die Eintrittspforte für die Gasbacillen war im 1. und 3. Falle höchst wahrscheinlich der Darmm Bereiche der typhösen Erkrankung sherde gewesen. Im 2. Falle konnte dieselbe nicht bestimmt werden, im 4. Falle war es sicher der Uterus gewesen, in welchem sich vorher eine Gasgangraen«etabliert hatte (Autoreferat).

«ZUR KENNTNISS DER PATHOLOGISCHEN VERKALKUNG»

par Mr. HANS CHIARI (Prague).

Die pathologischen Verkalkungen lassen sich in ätiologisch-genetischer Hinsicht im allgemeinen in drei Gruppen bringen, je nachdem es sich um eine Kalkemetastase im Sinne von Virchow oder um eine

abnorme Deposition von Kalk infolge von behinderter Ausscheidung des Kalkes aus dem Körper oder um eine locale Kalkablagerung im Zusammenhang mit localen regressiven Ernährungsstörungen handelt. Zu der letzteren Gruppe wird gewöhnlich auch die «senile» Verkalkung gerechnet.

Einen besonderen bisher, noch nicht genauer studirten Typus der senilen Verkalkung stellt die *senile Verkalkung der Ampullen der Vasa deferentia und der Samenblasen* dar.

Den ersten Fall sah Chiari im Jahre 1895 bei einem 68 j. Manne. Hier fand sich ausgebreitete Verkalkung der Ampullen und der Samenblasen. Den zweiten und dritten Fall secirte er im Jahre 1902 bei einem 58 j. und einem 75 j. Manne und war die Verkalkung in diesen beiden letzteren Fällen auf die Ampullen beschränkt. Der Genitalapparat war sonst stets ganz normal namentlich frei von jeglicher Entzündung und enthielten die Ampullen und Samenblasen in allen Fällen Spermatozoen. Die Verkalkung betraf immer nur die Muscularis und hatte ihren Sitz in dem stark vermehrten und sklerosirten Bindegewebe. An der Peripherie der Verkalkungsherde war es in dem ersten und dritten Falle hie und da zur Apposition von kleinsten Knochenstückchen gekommen.

Diese Art der Verkalkung der Ampullen der Vasa deferentia und der Samenblasen, von welcher sich in der Litteratur nur eine Angabe bei Duplay (1855) findet, der die gleiche Affection von den Ampullen bei zwei Greisen, allerdings unter dem Titel «Verknöcherung» beschreibt, ist scharf zu trennen von der oft beschriebenen Verkalkung der schwierig verdickten Wandungen der genannten Gebilde bei chronischer Entzündung (Autoreferat).

Ausser der bei chronischer Entzündung der Vesiculae seminales und Vasa deferentia vorkommenden Verkalkung in den schwierig verdickten Wandungen dieser Gebilde gibt es auch noch eine selbständige, die Muscularis betreffende, lediglich auf das Senium zurückzuführende Verkalkung in den Samenblasen und den Ampullen der Vasa deferentia.

Dieselbe ist zwar selten, stellt aber doch einen wohlbegründeten eigenen Typus der senilen Verkalkung vor.

DE L'INFLUENCE DES TOXINES DIPHTÉRIQUE ET TÉTANIQUE SUR L'HÉMOGLOBINE, LA MORPHOLOGIE ET LE POIDS SPÉCIFIQUE DU SANG

par Mr. HENRI KUCHARZEWSKI (Varsovie).

L'influence des toxines sur les modifications du sang n'a pas encore été soumise à une étude approfondie. On possède, il est vrai, les travaux de Chatenay (1), de Nicolas et Courmont (2), de Bésredka (3), de Nicolas, Courmont et Prat (4), de Zargaroff (5), de Wérigo (6), de Bianchi-Mariotti (7), de Butiağin (8), mais ces auteurs ne se sont pas mis à l'abri de tout reproche; tantôt ils n'envisagent la question qu'à certains points de vue, tantôt ils s'appuient sur un nombre insuffisant de faits, tantôt ils manquent de précision, enfin les conclusions des uns contredisent celles des autres.

Vu cet état de choses, nous résolvons de reprendre la dite question et d'y consacrer une série d'expériences.

Nous tenons à communiquer les conclusions générales auxquelles ces nombreuses expériences nous autorisent.

Nous avons opéré sur des lapins mâles de poids plus ou moins égal d'environ 2 kilos, nous leur injectons sous la peau des toxines à doses variées, puis nous examinons à divers intervalles le sang obtenu par une piqure légère à la veine périphérique de l'oreille.

Nous avons eu soin de piquer chaque fois un autre point de l'oreille. Chez les animaux qui succombaient, nous examinons le sang jusqu'à la mort 2 ou 3 fois par jour, chez les survivants, le même examen était répété jusqu'à ce que le sang redevienne normal, c. a. d. au même état qu'avant l'injection. L'examen du sang consistait à compter le nombre de globules blancs et rouges (suivant Thoma-Zeiss), à déterminer la quantité d'hémoglobine (suivant Gowers) et la densité du sang (suivant Hammerschlag), enfin à faire des préparations sèches du sang sur des lamelles. Les préparations étaient colorées à l'hémateine et à l'éosine ou parfois, à titre de comparaison, au réactifs colorants d'Ehrlich (Triacid). Sur ces préparations on pouvait déterminer le nombre absolu de chaque variété de leucocytes pour un millimètre cube de sang et puis le $\%$ représenté par chaque variété de ces éléments. En déplaçant les préparations sous le microscope à l'aide de la table mobile de Reichert, nous avons compté sur chaque préparation près de 500 globules blancs de cinq types différents: éosinophiles, pseudoéosi-

nophiles, ou neutrophiles, lymphocytes, grands mononucléaires, enfin des formes intermédiaires à noyaux multiples.

On notait le poids quotidien de chaque lapin et deux fois par jour sa température rectale.

Avant chaque expérience, le sang était examiné à plusieurs reprises pour établir son état normal.

A. *La toxine diphtérique.*

Dans nos recherches nous nous sommes servi de toxine diphtérique, préparée à l'Institut bactériologique du Dr. Palmirski à Varsovie. En qualité de dose habituellement mortelle (suivant Ehrlich) pour lapin de 2 kilos, nous avons admis 0,1 cm c., et nous injections de 0,01 à 4,0 cm à doses faibles, moyennes ou massives. Les doses faibles de 0,01—0,05 cm cubes tantôt tuaient l'animal en 5, 6, 7 ou 8 jours, tantôt le laissaient vivre en état cachectique, parfois même totalement guéri. Les doses moyennes de 1,0—2,0 cm cubes tuaient en 3 à 4 jours; les doses massives de 3,0—4,0 cm cubes tuaient en 24 à 48 heures.

Voici les conclusions auxquelles ces recherches nous ont amené.

1) La toxine diphtérique à doses massives ou moyennes provoque la diminution du nombre d'hématies et de la quantité d'hémoglobine; les doses faibles sont dépourvues de cette action.

2) Les doses massives de toxine diphtérique augmentent la densité du sang; les doses moyennes et les faibles restent à ce point de vue sans effet.

3) La toxine diphtérique provoque toujours l'hyperleucocytose dont le degré n'est pourtant pas en rapport direct avec la quantité de toxine introduite. Dans les cas mortels, l'hyperleucocytose va en croissant jusqu'à la mort de l'animal; lorsque celui-ci survit (injection des doses faibles), le nombre de leucocytes finit par diminuer sans cependant atteindre l'état normal.

4) Dans cette hyperleucocytose le rôle principal revient aux pseudoéosinophiles dont le nombre relatif et absolu augmente notablement. L'accroissement du nombre de pseudoéosinophiles peut être constaté bientôt après l'injection; le phénomène s'accroît jusqu'à la mort de l'animal; dans les cas non mortels, après une période d'augmentation passagère, on voit survenir une diminution des sus-dits éléments. Le nombre relatif (le %) de lymphocytes diminue dans tous les cas, ce phénomène devenant de plus en plus manifeste jusqu'au moment du décès. Après l'injection des doses faibles, la période de diminution de lymphocytes est suivie d'une période inverse d'accroissement de leur

quantité. Les éosinophiles deviennent moins nombreux dans le cas mortels, voire même ils disparaissent complètement; au contraire, chez les lapins, qui survivent nous avons noté l'hyperplasie de ces éléments.

Les grands mononucléaires et les formes intermédiaires ne présentaient guère de modifications quantitatives.

5) La température du corps s'élève après les injections, ensuite elle décroît progressivement, étant à l'approche du décès au dessous de la normale. Le poids de l'animal diminue également jusqu'à la mort.

Les expériences de contrôle: l'injection de toxine absolument neutralisée par un chauffage prolongé à 70°, l'injection de bouillon prouvent que les modifications du sang produites par la toxine diphtérique ne tiennent pas au milieu dissolvant, mais à l'action seule de l'agent toxique.

B. *La toxine tétanique.*

La toxine tétanique qui servait à nos expériences provenait de l'usine de produits chimiques Meister Lucius et Bruning à Hoechst sur Main (fioles plombées à l'étiquette Tetanus-Testgift Va). En qualité de dose mortelle de cette toxine, nous admettons 0,15 cm c. pour un lapin de 2 kilos. A nos lapins nous avons injecté des quantités variant de 0,01 à 2,4 cm c. à doses faibles, moyennes ou massives. Les doses faibles (de 0,01 à 0,1), déterminaient tantôt la mort de l'animal au bout de 8 jours, tantôt un état de cachéxie: parfois cependant il y avait guérison complète. Les doses moyennes de 0,2—1,0 cmc. étaient suivies de mort au 3^{me} 4^{me} ou 5^{me} jour; les doses massives de 1,7—2,4 cm cubes tuaient en 24 à 48 heures.

CONCLUSIONS

1) La toxine tétanique détermine la diminution du nombre d'hématies et de la quantité d'hémoglobine. Le degré de cette modification varie selon la dose de toxine introduite.

2) Les doses massives de toxine tétanique abaissent la densité du sang; les doses moyennes et les faibles ne produisent guère un changement pareil.

3) La toxine tétanique détermine l'hyperleucocytose moins accusée toutefois que celle qui est due à la toxine diphtérique. Cette hyperleucocytose n'est pas en rapport direct à la quantité de toxine injectée. Immédiatement après l'injection de toxine surtout après les doses con-

sidérables, c'est l'hypoleucocytose qui apparaît d'emblée, mais bientôt elle change en phénomène contraire — l'hyperleucocytose.

Dans les expériences à doses faibles après la période d'hypoleucocytose la quantité de leucocytes redevient normale.

4) Le nombre de pseudoéosinophiles augmente, celui de lymphocytes s'abaisse surtout après l'injection à doses massives. Les éosinophiles sont toujours en moindre proportion.

La quantité de grands mononucléaires et d'éléments intermédiaires ne varie guère.

5) Le poids de l'animal diminue progressivement. La température ne présente pas d'oscillations notables.

6) Les expériences sur les animaux-témoins: injection de toxine dont l'action avait été annihilé par un chauffage prolongé ont prouvé que les modifications du sang dépendent exclusivement de l'agent toxique même, à et non du milieu dissolvant.

Nos expériences prouvent d'une façon manifeste que l'organisme animal réagit contre l'infection et l'intoxication par des modifications morphologiques du sang. Or une question s'impose.

Cette sensibilité spéciale du sang ne pourrait elle servir comme symptôme clinique quant au pronostic et au diagnostic de certains cas?

Cette considération nous paraît bien admissible.

Ainsi nous venons de démontrer que dans les intoxications mortelles, les éosinophiles diminuent de nombre ou même disparaissent complètement, tandis que chez les animaux qui survivent leur quantité dépasse la normale. Quand au pronostic c'est un fait d'une haute importance d'autant plus qu'il vient d'être confirmé par des recherches cliniques (Pitkianien) (9). En ce qui concerne le diagnostic, relevons le fait sus indiqué que les modifications du sang (accroissement du nombre de pseudoéosinophiles) apparaissent presque immédiatement après l'intoxication de l'organisme, au moment où on ne trouve guère de trace d'une réaction leucocytaire générale. En suite ces modifications du sang persistent longtemps après la disparition de tout autre phénomène d'intoxication. Ce fait a été mis en évidence par les observations cliniques de Gundobin (10) et Bésredka (l. c.)

L'accroissement du nombre de pseudoéosinophiles ou de neutrophiles constitue donc un signe précoce du processus infectieux, permettant de reconnaître ce dernier avant que d'autres symptômes surgissent. D'autre part, lors de la convalescence du sujet, ce même phénomène nous avertit que la toxine n'est pas éliminée totalement de l'organisme.

En résumé nous pouvons donc conclure que dans les maladies infectieuses l'examen des polynucléaires n'est guère dépourvu d'importance.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Chate nay, Les réactions leucocytaires vis-à-vis certaines toxines végétales et animales. (Thèse de Paris. 1894.)
- 2) Nicolas et Courmont, Etude sur la leucocytose dans l'intoxication expérimentale par la toxine diphtérique. (Arch. de Med. Exp. et d'Anat. 1897.)
- 3) Bésredka, De la leucocytose dans la diphtérie. (Annales de l'Inst. Pasteur. 1898. No. 5.)
- 4) Nicolas, Courmont et Prat, Sur la leucocytose totale et polynucléaire dans l'immunisation expérimentale par la toxine diphtérique. (Journ. de phys. et path. gén. Paris 1900. No. 6. Novembre.)
- 5) Zargaro ff, Krowianaja reakcja pri eksperimentalnom stolbniakie. (Thèse de St. Pétersb. 1899.)
- 6) Werigo, Les globules blancs comme protecteurs du sang. (Annales de l'Inst. Pasteur. 1892.)
- 7) Bianchi-Mariotti, Wirkung der löslichen Produkte der Microorganismen auf die Isotonie und Hämoglobingehalt des Blutes. (Wiener med. Presse. 1894. No. 36.)
- 8) Butiagin, Ob izmienieniiach krowi u lossadici, immuniziruiemych proti w difterii. (Thèse de Tomsk. 1901.)
- 9) Pitkianien, Materialy k morfologii krowi pri difterii. (Thèse de St. Péterb. 1900.)
- 10) Gundobin, Kliniczskoie znaczenie leikocytosa pri difterii. (Bol. Gaz. Bot. 1897.)

UNE METHÔDE RATIONNELLE CONTRE LA TUBERCULOSE

(zomothérapie, cure d'air, suralimentation rationnelle).

par Mr. MARCEL MONIER (Liège).

Si nous jetons un regard d'ensemble sur les travaux publiés dans ces dernières années au sujet de la grande question de la tuberculose, nous assistons à la formation d'un puissant courant d'idées, constitué tout entier sur la méthode infaillible en science de l'expérimentation en laboratoire et de l'observation clinique. Ce courant d'idées peut se formuler en quelques mots par la loi suivante: *Les seuls remèdes efficaces contre la tuberculose, sont ceux qui, relevant graduellement la force de résistance de l'organisme lui permettent d'entrer de nouveau en lutte contre le bacille.*

Il y a chez le tuberculeux deux puissances en présence. D'une part le terrain envahi, possédant ses moyens propres de défense sur lesquels nous n'insisterons pas ici; d'autre part l'envahisseur, le bacille. De la

prépondérance de l'un ou de l'autre de ces agents dépend la guérison ou la mort du malade.

Mais on peut de deux façons mettre en jeu la force latente de l'organisme. On le peut par des méthodes brusques, telles que les injections de tuberculines, ou par des méthodes relevant *graduellement*, pas à pas, la puissance de résistance de l'individu, sans prétendre, comme on pensa le faire jadis, le guérir presque du jour au lendemain à coups d'injections.

Voici ce que dit à cet égard Jules Guetschel dans sa thèse publiée à Lyon et présentée à la faculté de Médecine de cette ville le 24 Janvier 1902: «Les partisans de ce mode de traitement (la Toxinathérapie) se sont tous proposés d'utiliser les principes du bacille de Koch comme moyen de guérison de la tuberculose pulmonaire. Nous nous contenterons de rappeler à ce sujet la communication sensationnelle du professeur Koch en 1890, concernant les propriétés curatives de la tuberculine, et les résultats moins que favorables qu'en obtinrent les expérimentateurs soit cliniques, soit expérimentaux. (Messieurs Arloing, Courmont et Rodet.) Nous rappellerons les conclusions de ces derniers auteurs, conformes à celles de Jaccoud, Dujardin-Beaumetz et Dubief, Virchow, Fürhinger. Non seulement en aucun cas la tuberculine ne peut arrêter ou faire rétrocéder la tuberculose expérimentale, mais elle favorise au contraire la multiplication et l'extension des lésions; elle peut même précipiter la mort. La tuberculine ne donne pas de meilleurs résultats comme vaccin, elle paraît même jouir d'une action prédisposante.

«Depuis lors, d'autres tuberculines ont été présentées par Koch, qu'il dénomme successivement A, puis O, puis Tr.—Messieurs Arloing, Courmont et Nicolas firent une nouvelle étude de cette dernière tuberculine et leurs recherches les ont conduits à cette conclusion: que sa valeur curative et préventive, à l'égard de la tuberculose expérimentale, est nulle. Des essais cliniques faits par Messieurs Leclerc et Vaquier ont donné les mêmes résultats.

»Bien d'autres tuberculines ont été, tour à tour, préconisées et abandonnées, principalement celle de Hunter, Klebs, Weyl, Roux et No-card, Maragliano, Berhing, Hirschfelder et Denis de Louvain.»

Quant à la sérothérapie proprement dite, plus de 15 tentatives en ont été faites par d'éminents physiologistes sans aucun résultat appréciable. Il en a été de même pour la bactériothérapie (antagonisme entre la tuberculose et la fièvre typhoïde, Aravaux, d'Arloing et Rodet). L'opothérapie n'a pas donné de meilleurs et plus probants résultats.

Peut-on s'adresser avec plus de confiance à la thérapeutique banale?

Écoutons ce que dit à ce sujet l'éminent professeur Hayem aux futurs savants et médecins dont l'éducation scientifique lui a été confiée: «Vous savez, pour m'avoir souvent entendu développer cette idée, que le plus grand danger que court un malade atteint chroniquement, c'est de voir son état se compléter d'un empoisonnement médicamenteux, ou, tout au moins d'une irritation stomacale d'origine muqueuse. Je n'ai pas besoin de répéter encore ici ce que j'ai souvent énoncé dans mes leçons antérieures; qu' il me suffise de vous rappeler que la proportion des cas d'empoisonnement chronique par les médicaments dans la clientèle des villes est, toutes maladies chroniques prises en bloc, de 80 %. C'est énorme.

«Vous vous rappelez aussi que, dans les névroses, on voit venir, avec une extrême fréquence, le morphinisme et le chloralisme: dans *la tuberculose*, la gastrite muqueuse, qui tout au moins, produit la perte de l'appétit et empêche *la suralimentation*, puis chez les dyspeptiques, dans 95 % des cas, on voit se produire l'empoisonnement par les alcalins.

«Pour les maladies chroniques, y compris celles d'origine microbienne (tuberculose) et pour lesquelles nous ne connaissons pas de sérums antitoxiques, c'est également à l'organisme que nous devons nous adresser, car c'est lui qui lutte, qui se défend, qui, seul, peut en arrêter les progrès, en effacer les désordres. Alors la thérapeutique a pour but de provoquer *des réactions intracellulaires* tantôt d'ordre physique, plus généralement d'ordre purement nutritif, c'est à dire de soutenir la nutrition des éléments anatomiques. Ce but est atteint plus sûrement qu' avec les médicaments, par les stimulants normaux, les modificateurs dits de l'hygiène, qui sont devenus aujourd'hui les agents thérapeutiques les plus remarquables, et il faut faire entrer dans les agent, dits de l'hygiène, les agents physiques.

«La conclusion de cette revue rapide est d'une grande simplicité et peut se résumer ainsi: la thérapeutique s'est transformé et *elle tend à se transformer de jour en jour* et à entrer dans une certaine voie qui est la voie d'abandon des agents chimiques.

«La pratique de la Médecine ne se résout plus dans la prescription journalière, quotidienne, de poudres, de cachets, de potions quelconques dont les formules varient suivant les caprices des praticiens. Cette sorte d'empoisonnement que vous avez vu souvent compliquer la situation des malades atteints chroniquement, a fait son temps, et s'il n'est pas fait complètement, il est facile de prévoir que sa disparition se produira bientôt.

«*Et il ne s'agit pas, dans cette transformation, d'une question de*

mode, comme on en a vu si souvent dans l'histoire des agents thérapeutiques; non, parcequ' elle est définitivement assise. »

Ces notions générales développées, entrons dans le cœur du sujet et venons en à la nouvelle méthode contre la tuberculose qui porte notre nom et repose sur la trilogie: zomothérapie, cure d'air, suralimentation rationnelle.

1.^o *Zomothérapie*: Ce n'est que depuis ces trois dernières années que la zomothérapie a pris pied dans la science par les travaux de Messieurs Charles Richet, Héricourt et les nôtres sur l'action thérapeutique du sérum musculaire ou zomol dans la tuberculose expérimentale, ainsi que par la détermination que nous avons faite du principe actif contenu dans ce sérum musculaire. Mais l'empirisme seul peut avoir la prétention de faire des découvertes ex abrupto. La science, tout à la fois modeste et majestueuse dans sa marche à travers les temps, élabore avec patience une longue suite de faits, jusqu'au moment où apparaissent tout à coup un ou plusieurs résultats final inattendus que l'on est convenu de désigner sous le nom de grande découverte. Tel est le cas pour la zomothérapie comme pour toute découverte scientifique laquelle est en marche depuis 1835 et nous saluons avec respect les noms de ces illustres prédécesseurs qui ont fécondé de leur travail cette région du vaste domaine de la science.

En 1835 Weiss, de Saint-Petersbourg, employait la viande crue surtout chez les malades atteints de diarrhée tuberculeuse. En 1866, Fuster, de Montpellier, présente un travail à l'Académie des Sciences de Paris sur l'observation de 2000 cas de tuberculose traités par la viande crue. D'autres praticiens éminents, tels que Deboye, Dujardin-Baumetz, Grancher, Daremberg, préconisèrent le même traitement. Mais ce dernier ne pouvait se généraliser avant que l'étude de la question n'eût été faite en laboratoire, car parfois les résultats au lit du malade furent négatifs dans la suite, ce qui était dû à une administration défectueuse du remède. En effet, il arriva que l'on fit inclure de la viande crue dans certaines substances douées d'une température élevée, telles que du bouillon chaud; or, les expériences entreprises dans notre laboratoire démontrèrent que le remède traité de cette façon devient inerte et sans effet par destruction de son principe actif.

Les choses en étaient là, lorsque en 1899, M. M. Charles Richet et Héricourt de Paris publièrent les expériences qu'ils avaient exécutées dans leur laboratoire sur des chiens soumis à la tuberculose expérimentale et traités par la viande crue. Tandis que tous les chiens tuberculinisés *non soumis* au traitement mouraient après 4 à 6 semaines, 60 pour cent de ceux qui avaient reçu de la viande crue vivaient encore

après deux ans et demi. De plus l'autopsie de ceux qui étaient morts pendant ce laps de temps, les trouva exempts de lésions tuberculeuses; ils avaient succombé à des causes diverses, mais non de tuberculose.

Jusqu'à ce moment les deux savants expérimentateurs avaient administré à leurs sujets de la viande crue prise comme telle. Mais ils voulurent approfondir la question et savoir lequel des deux éléments, le solide ou le liquide, était actif dans la fibre musculaire. Ils prirent de la chair musculaire soigneusement désossée et dégraissée, puis l'ayant hachée, la firent macérer dans son poids d'eau pendant deux heures. Par cette opération, l'eau se charge par dialyse d'une certaine quantité de substances solubles. Ils soumirent la viande imbibée d'eau à une forte pression et obtinrent un suc musculaire très riche, qu'ils mêlèrent à l'eau de macération.

Par ces manipulations ils eurent d'une part, une partie solide composée de fibres musculaires séparées de la majeure partie de leur suc; de l'autre, un liquide composé de suc musculaire dissous dans l'eau.

Avec ces matériaux MM. Charles Richet et Héricourt firent des expériences sur deux groupes de chiens.

Au premier de ces groupes, ils donnèrent la partie solide soigneusement lavée; au second, ils firent prendre le suc extrait comme il a été dit plus haut. Les chiens ayant reçu la partie solide moururent presque aussi vite que les sujets témoins soumis au régime ordinaire, tandis que ceux qui ont reçu le suc, la partie liquide, surmontent la tuberculose expérimentale et finissent même par atteindre un poids supérieur à celui qu'ils avaient avant l'expérience.

On doit remarquer qu'il existe un léger retard dans la marche de la maladie chez les sujets traités par la partie solide. C'est que la chair musculaire ne peut être complètement séparée de sa partie liquide, bien qu'elle eut été soumise au lavage continu pendant douze heures. Ce fait rend l'expérience plus démonstrative encore.

Par ces travaux Charles Richet et Héricourt avaient: 1.^o Confirmé par des expériences précises de laboratoire l'efficacité de la viande crue dans la tuberculose, efficacité déjà pressentie par les auteurs cités plus haut; 2.^o Ils découvrirent, par les faits exposés ici, que le rôle dans la tuberculose est joué, non par la partie solide de la viande crue, mais par le suc contenu dans les fibres musculaires. Ils eurent le grand mérite de démontrer que le traitement n'est pas une suralimentation, car dans cette hypothèse la viande contenant la partie solide devrait évidemment avoir plus d'effet que le suc musculaire seul. Or, on a vu que le contraire a lieu et que le suc musculaire seul produit

un effet curatif remarquable, tandis que la partie solide, unie à des traces de suc, ne fait que produire un léger retard dans la marche de l'affection expérimentale. Tous les faits connus montrent à l'évidence qu'il ne s'agit nullement d'une simple suralimentation; considérer comme tel l'effet du sérum musculaire, montrerait que l'on n'est pas au courant de la question. Il devait donc exister dans ce produit d'origine animale un principe actif sur lequel reposent les effets constatés.

Quel est ce principe? Charles Richet et Héricourt ne le font pas connaître; c'est ce qui ressort de leurs publications, ainsi que celles qui commentèrent leurs travaux.

Peu de temps après les expériences exécutées à Paris, notre premier soin fut de contrôler les faits annoncés.

Le lapin fut pris comme matériel d'expériences, étant avec le chien d'un usage courant pour l'étude en laboratoire de la tuberculose.

Ces expériences furent faites sur des groupes de dix lapins, dont cinq servaient comme animaux témoins, tandis que les cinq autres, auxquels on administrait les produits étudiés, servaient réellement de sujets d'expériences. Les résultats obtenus sur le lapin dans notre laboratoire furent identiques à ceux obtenus à Paris chez le chien.

Pendant que s'accomplissaient les expériences précitées, notre attention s'était portée sur les réactions du sérum musculaire lui-même dans le but de savoir à quelle classe de corps chimiques pourrait appartenir le principe actif y contenu.

Nous reconnûmes: 1.° Que le sérum musculaire séché au dessous de 40 degrés centigrades conservait ses propriétés physiologiques; 2.° Qu'il les perdait irrévocablement, chauffé au dessus de 40 degrés centigrades; 3.° Que les effets obtenus sont disproportionnels à la masse du produit employé.

Ce sont bien là des propriétés caractéristiques des ferments solubles qui résistent à la dessiccation, tandis qu'ils sont irrévocablement détruits, chauffés à des degrés différents, suivant les diverses espèces en expérience, qui enfin, agissent à très petites doses, ce qui a fait comparer leurs effets à l'action catalytique de la mousse de platine.

Ayant modifié le procédé d'extraction du sérum musculaire, puis ayant soumis le liquide obtenu aux manipulations chimiques usitées, nous obtînmes un nouveau ferment soluble que nous expérimentâmes sur plusieurs groupes de lapins et qui produisit les mêmes effets curatifs que le suc de viande crue administré en entier. Cette zymase est connue sous le nom de ferment antituberculeux ou *tuberculinase*. (1).

(1) Marcel Monier: Recherches sur le traitement de la tuberculose par le

Le sérum musculaire a déjà subi avec succès l'épreuve clinique, aussi Jules Guetschel cité plus haut, dit-il, avec raison, après avoir énuméré tous les insuccès inscrits à l'actif des nombreux moyens thérapeutiques contre la tuberculose, que la *zomothérapie* jouit de *propriétés antitoxiques*.

Un grand nombre de cas ont été consignés respectivement dans le livre de Mr. Georges Raisonnier (librairie Baillière, Paris) intitulé: «La zomothérapie dans la tuberculose pulmonaire chez les enfants», et dans un article publié par Mr. Héricourt dans la Revue de la tuberculose de Paris, Mai 1901 sous le titre de «35 observations de zomothérapie antituberculeuse.» Ces publications sont du plus grand intérêt pour les savants et les médecins.

Avant de terminer ce chapitre consacré à la zomothérapie, nous donnerons trois exemples caractéristiques de l'efficacité du sérum musculaire où zomol dans la tuberculose.

«L'effet du suc de viande crue, dit Mr. Dejace rédacteur en chef du Scalpel, à l'assemblée du 8 Novembre 1900 de la Société Médico-chirurgicale de Liège, est véritablement remarquable dans la tuberculose, ainsi le Dr. Berlier de Sabre-sur-Sambre, a vu dans son sanatorium l'expectoration diminuer et qui plus est, la fièvre tomber tandis que le poids des malades augmentait de 20 grammes par jour.»

Mr. Jarissenne, l'un des premiers médecins-praticiens de Liège, nous à fait savoir qu'il avait en plus de trente cas de tuberculose amélioré ou guéri, suivant la période de la maladie pendant laquelle le sérum musculaire avait été administré. Enfin Mr. Donzella, Médecin en chef de l'hôpital civil de Ventimille (Italie), fit parvenir à notre laboratoire en Novembre 1902 l'étude clinique suivante: «Civico Ospedale di Ventimiglia. J'ai expérimenté la méthode Monier sur trois individus recueillis dans cet hôpital pour affection pulmonaire chronique.

1.^o Madame C. née de J et de F C à St. Rémo, âgée de 26 ans, cultivatrice, mariée, présenta à l'examen pleximétrique hypophonie sur tout le circuit pulmonaire gauche.

En l'écoutant, on entendait des râles et de petites bulles sur l'épine de l'omoplate à la base, expiration prolongée en haut. Antérieurement

suc de viande crue ou zomothérapie, Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie, volume VIII fasc. III et IV.—La Zomothérapie: Journal de pharmacie d'Anvers (organe de la Société de pharmacie d'Anvers, Février 1902).—Note sur la découverte de la tuberculinase: Annales de la Société scientifique de Bruxelles.

Joseph Cornélis: La zomothérapie et la suralimentation dans la tuberculose.—Notices sur la zomothérapie; publications spéciales du service zomothérapique du Laboratoire de Biologie de Liège.

des râles secs et humides, expectoration légère, toux. Manque absolu d'appétit, augmentation de température, 39° irrégulière, sueurs nocturnes.

Après quelques jours apparurent des phénomènes gastro-intestinaux et on fut obligé de suspendre les remèdes ordinaires reconnus jusqu'à présent d'une utilité incontestable pour ces désordres et elle fut soignée avec le spécifique zomol Monier. Au troisième jour de cette cure on a vu clairement diminuer les désordres gastro-intestinaux, la sueur et aussi la fièvre, et augmenter au contraire l'appétit. Le zomol chez notre malade a démontré une action stomachique puissante pendant que les autres remèdes stomachiques n'avaient fait ressortir aucune action favorable, et après 15 jours de soins on vérifia une augmentation de poids du corps de 700 *grammes* et aucune modification aux poumons.

2.° A la même époque on soumettait au même traitement un garçon L Th né de J et L J, âgé de 15 ans qui présentait au lobe supérieur du poumon droit une percussion donnant un son thympanique et affecté d'une respiration bronchiale. Il eut des hemopthisies répétées. Aussi chez Th après quelques jours de traitement l'appétit revint, et après 15 jours on a eu une augmentation de poids de 200 *grammes*. Les faits pulmonaux invariables.

3.° La jeune fille A B, âgée de 22 ans, couturière, présente au sommet pulmonaire droit respiration un peu prolongée et quelques râles rares sous l'épine scapulaire. En elle disparurent les humidités et on vérifia une augmentation de 1 et 1/2 *kilogramme*. Ces trois individus ont été les seuls soumis au traitement qui a duré 12 jours seulement, faute de spécifique (deux flacons de 50 *grammes* de sérum musculaire sec pour trois malades); néanmoins on constate que le zomol Monier est pris sans répugnance par les malades et qu'il a donné dans un délai relativement court des résultats que l'on n'aurait pas obtenus avec les remèdes ordinaires».

Nous clôturerons l'énumération des faits cliniques à l'actif de la zomothérapie dont la bibliographie déjà respectable a été esquissée ici. Nous dirons en terminant qu'un service zomothérapique annexé à notre laboratoire a été fondé à Ciney (Belgique) sous notre direction par M. Joseph Cornélis dont les produits supérieurs, connus sous le nom de Peptone Cornélis sont si appréciés dans la pratique médicale. Cette installation pourvue des appareils fournis par les derniers perfectionnements de la mécanique moderne est à même de distribuer rapidement un sérum musculaire desséché sous 40 degrés centigrades et pouvant être conservé indéfiniment à l'abri de l'humidité. La ville de Ciney a

été choisie pour l'installation de ce service spécial à cause de ses marchés de bétail qui le fournissent de viande de bœuf de premier choix nécessaire pour la fabrication du zomol et de la peptone.

Notre confiance ne pouvait mieux s'adresser qu'à ce spécialiste, distingué successeur de l'éminent et regretté Louis Cornélis de l'Académie royale de Médecine de Belgique, l'une des gloires de la Science Médicale belge.

2.^o *Cure d'air*: Il est inutile d'insister longuement devant des savants et des médecins sur l'efficacité de la cure d'air dans la tuberculose. Les nombreux faits mis en évidence par l'institution des sanatoria sont assez connus et suffisamment éloquents par eux-mêmes. Nous laisserons donc aux ouvrages spéciaux sur la question le soin de décrire dans tous ses détails ce que doit être ce moyen de lutter contre le mal du siècle, la tuberculose. Nous dirons seulement que nous réunissons sous la rubrique générale de *cure d'air* le régime ordinaire suivi par les tuberculeux dans les sanatoria, ou l'extension de ce régime à domicile sous la direction du médecin-praticien si le tuberculeux ne peut absolument se rendre au sanatorium.

3.^o *Suralimentation rationnelle*: Tous les médecins et spécialistes sont d'accord pour donner une place dans le traitement de la tuberculose à la suralimentation. Mais cette suralimentation ne doit absolument pas être un gavage comme on le pensa dès l'abord, mais elle doit être naturelle et rationnelle, au risque de mettre hors de service la seule voie par laquelle le malade soustrait à l'extérieur ses moyens de résistance, à savoir, le tube digestif. Le sérum musculaire, ainsi que l'indique son étude au lit du malade et spécialement la belle étude clinique du Dr. Donzella, outre son pouvoir spécifique contre le bacille de la tuberculose et son pouvoir antitoxique, jouit d'une action stomachique et appétitive puissante. Il en est de même de la cure d'air. Donc sous l'influence de ces deux puissants moyens, le tuberculeux réclamera de lui-même une saralimentation absolument naturelle sans gavage d'aucune espèce. Une fois ce genre de suralimentation bien établi, le moment sera venu de mettre en pratique l'une des plus belles découvertes de la physiologie due à l'illustre Lazare Spalanzani, si bien introduite dans la thérapeutique par Cornélis, à savoir la digestion artificielle des albuminoïdes. En un mot, une fois le malade suralimenté naturellement sous la double influence du zomol et de la cure d'air, il faudra introduire dans son tube digestif une albumine déjà digérée capable de fournir aux tissus des éléments réparateurs tout en n'encombrant pas ce tube digestif, à savoir, la peptone.

Entendue de cette façon, la suralimentation est rationnelle, contrairement au gavage qui est absolument nuisible.

«THE AETIOLOGY OF RHEUMATIC FEVER»

par MM. F. J. POYNTON et ALEXANDER PAINE (London).

Introductory.

In this paper we desire to give in outline the result of a joint investigation into the question of the aetiology of rheumatic fever. The chief outcome of the investigation has been the conclusion that a *diplococcus* is a cause of the disease and although we are not in a position to state that it is the only microbial excitant, we believe that this will eventually prove to be the case.

At the outset (to make our position clear) it seems very advisable for us to state our conception of rheumatic fever: a conception which, we believe, is in accord with the accepted views of English clinical authorities, and which is founded, in great part, upon their teachings.

Clinical outline of rheumatic fever.

Rheumatic fever is a common disease in England, especially in its crowded towns. It occurs at all seasons of the year, but it is more frequent and severe in the spring and autumn. Children and adolescents are the in chief sufferers, and in the former it is met with in its most characteristic phases. Adults are also attacked, but in them the disease is more localised to the joint, and it is more difficult to recognise because of its likeness to rheumatoid and gouty arthritis.

Heredity is a very definite factor, and in some cases there would appear to be a direct infection through the placenta of the mother. When we turn to the disease itself, we find that the onset varies considerably: within a week of some definite exposure to cold severe manifestations may arise or again, and perhaps more often, the illness is insidious and the early symptoms indeterminate. Among the early symptoms none perhaps is more important than angina faucium although it is far from being an invariable occurrence. When the disease has declared itself, many and various manifestations develop, some of which are generally admitted in our country as cardinal lesions, while others are still disputed. The cardinal manifestations, in addition to the sore throat, are endocarditis, cardiac dilatation and pericarditis, multiple arthritis, subcutaneous nodules, chorea, erythema and pleuresy. A rare manifestation is hyperpyrexia.

Other lesions, about which there is not general agreement, but of which we ourselves are convinced, are pneumonia of the broncho-pneumonic type, peritonitis which is usually localised, renal insufficiency with occasionally nephritis, and iritis.

It is not probable that this exhausts the list of rheumatic lesions, but to dwell further upon this aspect of the subject, would lead us astray from our main object. For our purpose, it is sufficient to emphasize the cardinal lesions that have met with general acceptance, namely, carditis, arthritis, subcutaneous nodules, chorea, pleurisy and the erythemata. These may appear singly or in groups. In the adult there is often a copious sour sweating, but in children this is exceptional. The pyrexia is not in any way characteristic, but is in most cases moderate in degree, and even when there is grievous heart disease, the temperature may be raised but little above normal. In severe cases there is rapid anaemia. The course of the disease is very variable, sometimes acute and sometimes extremely chronic, but the general result is recovery, though often with more or less irreparable damage to the heart. When death occurs, it is usually from severe carditis or from hyperpyrexia. Relapses are common and one attack appears to favour rather than protect against future ones.

This concludes the short description of the disease with which we are concerned, but we would again emphasize this point that we recognise no such *diseases* as rheumatic arthritis or endocarditis, or rheumatic nodule formation, these we look upon only as manifestations of the far-reaching malady, rheumatic fever.

Rheumatic fever a specific disease.

We will now attempt to state some clinical and pathological reasons for the belief that rheumatic fever is a special disease, though we admit that any disease is, to some extent, an abstraction evolved by many years of experience, and its entity, in some measure, a practical device to assist the study of Medicine.

If we put ourselves this question: Is any one of these cardinal rheumatic manifestations pathognomonic? We answer it in the negative, for until there is accurate knowledge of the exact poisons which cause such lesions, they cannot, we think, be claimed as pathognomonic. Of all of them, the subcutaneous nodule is the most nearly pathognomonic lesion but it must still, we believe, be called a rheumatic nodule; chorea is the most nearly pathognomonic symptom, but it must, we believe, be called rheumatic chorea.

Nevertheless, there is a character about these rheumatic lesions which is remarkably constant. We recognise at the bedside the frequency of recovery, even though it may be imperfect, in the post-mortem room we notice the rarity of the destructive types of suppuration; under the microscope we see the similarity of the changes in the different tissues. Add to these the strong hereditary tendency, the relapses, the grouping of the lesions, the special frequency of inflammation of the heart, and to us it appears as most probable that rheumatic fever is a special disease, if we use this word «disease» of the rule and not of the exception. So special is rheumatic fever, that we can foretell with much certainty the course the average case will run, and the morbid changes that we shall find in those which are fatal. Neither at the bedside nor in the dead-house are we likely to mistake the ordinary case of rheumatic fever for pyaemia.

Rheumatic fever an infective disease.

Believing then rheumatic fever to be a special disease, we will next give some reasons for considering it to be the result of an infection. In the first place, there is its analogy to the septic disease proper, to the pneumococcal and to the gonococcal infection, in both of which there is no doubt of the existence of an infective agent. Then again there are the seasonal prevalence, the age incidence, the occasional epidemic character, and the intensification of the virulence in the puerperal state. There are again the skin eruptions, the rapid anaemia, the relapses, the occasional hyperpyrexia. All these suggest an infective agent. Perhaps also the influence of salicylate of soda points towards the same conclusion. Further, the pathological changes that are found in the tissues are such as we should expect to meet with in a disease, the result of a microbic infection.

Especial caution needful to prove the causal relation of a bacterium to rheumatic fever.

But to establish a bacterium as a cause of the disease, requires, we believe, especial caution, for rheumatic fever has many allies, and we set ourselves, therefore, to satisfy very exactly the postulates laid down by Professor Koch. In order then to show the causal relation of any bacterium to rheumatic fever we believe it necessary to prove:

Firstly Its constant presence in the disease and in the local lesions which characterize it.

Secondly That it can be isolated and cultivated in pure culture.

Thirdly That it is possible to produce identical lesions in animals and to find the microorganisms in those lesions.

And *Fourthly* That it can be isolated and cultivated in pure culture from the tissues of the infected animal.

That is to say we mentally placed reumatic fever with the septic diseases proper, believing that, as in those diseases, the micro-organism is widely distributed in the tissues, and not localized as in the case of diphtheria.

Outline of authors' investigation.

We have satisfied these postulates to this extent. We have isolated a diplococcus from 22 undoubted cases of rheumatic fever and have grown it in pure culture. It has been isolated from the blood, tonsils and urine of the living patient; from the cardiac valves, pericardial, arthritic and pleural exudations subcutaneous nodules and cerebrospinal fluid after death. We have demonstrated it in the tonsils, cardiac valves, pericardium, subcutaneous nodules, pericardial pleural and peritoneal exudations, kidneys, urine, pia mater, brain, lungs and joints of man. It is difficult to demonstrate in the blood, though in exceptional cases, it may be found within the leucocytes or free in the blood plasma.

It has produced on intravenous inoculation into rabbits, polyarthritides, pericarditis, endocarditis, pleurisy, pneumonia, choreiform movements, subcutaneous nodules and iritis. The exudation into the joints has varied from a clear or blood-stained fluid, to a fibrino-cellular exudation rich in cellular elements.

We have never found abscesses in the viscera result from these inoculations, and, in our experience, inoculations under the skin have produced firm swellings, all of which have after a while completely disappeared. As a result of these intravenous inoculations, some of the animals have died, some have recovered completely, and some partially.

We have isolated and demonstrated the diplococcus in all the local lesions in the animals, and the histological structure of these lesions are identical with those in men.

We maintain, therefore, that this diplococcus is a cause of rheumatic fever, and further, if, as we believe, rheumatic fever is a specific

disease, we are of opinion that the diplococcus is so also, for we have found no other bacterium that will satisfy these requirements.

Further, we are not convinced that any investigators have shown either that rheumatic fever is not a specific disease, or that any other bacterium, save this diplococcus, is a causal agent.

There may be other microbic excitants, but in our opinion the proof that any one of them is such, is not yet forthcoming.

Characters of the diplococcus.

The characters of the microorganisms are as follows.—(a) *Morphological*:

In the human tissues it is usually seen as a diplococcus each element of which measures 0.5 μ , and the grouping of these bacteria in pairs is the most striking morphological feature, except when involution forms are seen and then larger monococcal forms may be found. If the microorganisms happen to be growing freely in contact with the blood stream or in exudations more fluid than usual, then the diplococci may be observed growing in chains. In the tissues the diplococci usually either single or in masses, and they may also be found within the cells.

We have noticed an outer envelope around them which stains with carbol-fuchsin, but there is not, as a rule, a capsule, nor are there flagellæ: The bacterium stains well with such animaline dyes as methylene blue, or thionin but it is more difficult to stain it by Gram's method than is the case with the ordinary pyogenic cocci, since it parts with the stain more readily. On solid culture media it grows in staphylococcal masses, in liquid ones, in chains of varying length.

(b) *Cultural.*

It may be cultivated aerobically and anaerobically on the ordinary peptone media (acid or alkaline) incubated at the body temperature, though on these media it rapidly loses its characteristics.

On peptone agar it forms discrete, whitish, slightly raised colonies of an average diameter of $\cdot 456$ mm, and similar colonies are formed upon peptone gelatine, which is not liquefied.

In bouillon it forms a fine granular deposit on the sides and bottom of the tube, the supernatant fluid remaining clear. Milk is coagulated with an acid reaction in a firm clot.

We obtained especial success in isolating the organism from the body by the use of a medium consisting of a mixture of 1/3rd milk and 2/3rds bouillon, slightly acidified with lactic acid that is short of

coagulating the milk. The most suitable medium for subculture and for inoculation was blood agar. We maintained the virulence of the organism in this way for months.

(c) *Experimental.*

The animals we used for the study of the experimental results were rabbits, and the method of intravenous inoculation was relied upon rather than that of subcutaneous injection.

The virulence of the bacterium appeared to be low, for we found large doses were needful to obtain experimental results. The table accompanying this paper shows that the results were remarkably constant.

We have not succeeded in raising the virulence of the organism, but our investigations in this direction have unfortunately been very limited. The haemolytic action is slight, and the bactericidal power of the blood serum we found to be negative, both when the disease was at its height, and when recovery had set in. We have failed to obtain an agglutinative action.

Reasons for the name diplococcus.

We have called this organism *the diplococcus of rheumatic fever*, because the term diplococcus appears to give the most accurate description of its morphology, and because we believe it advisable, in the present state of medical knowledge, to separate it from the streptococcus pyogenes. We do not think that in the face of clinical experience it is advisable at present to group this and allied micrococci as modifications of a hypothetical, primitive, streptococcus, believing that by a process possibly of evolution it has attained a distinct entity, as has the clinical disease-rheumatic fever.

A specific disease and a specific organism not on the same footing.

To enter in any detail upon the difficult question of the specific nature of this diplococcus would be beyond the scope of this paper. We are concerned with the evidence that it is a cause of a disease which we believe to be specific. We would however point out that it is one matter to state that an infective disease is specific, but quite another to state that its microbic agent has some specific test. For proof of the former we rely upon aetiological, clinical, pathological, bacteriological and experimental evidence, for proof of the latter we

have largely to rely upon bio-chemical evidence, and this study is as yet in its infancy. Nevertheless, we realize the importance of this question, and would speak in admiration of the researches of such investigators as Marmorek, Aronson, Fritz Meyer and many others who are grappling with these difficult problems.

The place of the diplococcus in the aetiology.

We have now to attempt to place in correct perspective the field of action of this diplococcus in the causation of rheumatic fever. It is an excitant of the disease, but to how great an extent the bacterium itself sets a stamp on the disease, we do not yet know. Heredity in rheumatism, we should place in the same position as heredity in tuberculosis. Cold, overcrowding, damp, foul dust, ill-drainage, and mental and bodily over-exertion, we regard as predisposing to the rapid growth, and pernicious effects of the diplococcus in the human tissues.

Conclusion.

In conclusion, we have put forward our own results, believing this to serve best the object of such a Congress. In our previous writings, we have mentioned the names of many other investigators. Time will not permit us now to say more than that the gradual elucidation of the cause of rheumatic fever has been and is the work of many investigators in all civilised countries, and no one, however fortunate, can hope, to contribute more than a few links in the chain of evidence. To English clinical authorities we have already alluded; it remains now to state that a diplococcus had been isolated from cases of rheumatic fever before the publication of our researches—notably by Klebs, Popoff, Von Leyden, Triboulet and Wassermann. We have extended their work by this independent research, and have shown perhaps more decidedly and completely the relation of the bacterium to rheumatic fever. Fritz-Meyer, Allarica, Menzer, Aronson and Ainley Walker, have still more recently added to our knowledge of this subject, and have also confirmed many of our statements.

**A SUMMARY
OF
A RESEARCH UPON THE AETIOLOGY OF RHEUMATIC FEVER
BY
F. J. POINTÓN, M. D.
&
ALEXANDER PAINE, M. D.**

NO CLINICAL EXPERIMENTAL RESULTS

1 forward. bbits of the growth from one blood agar tube were negative.

2 forward.

3 through a

4 er. two pipettes of pericardial fluid into a rabbit produced multiple
were made from the clear fluid in the right shoulder joint of
ulted in pericarditis and polyarthritis.
negative.
arthritis.
tis, pericarditis, endocarditis, pneumonia.
through 12 rabbits. In two animals nodules appeared over vertebral
a month. In another choreiform twitchings developed.

5 hospital d arthritis; the rabbit recovered and six months afterwards a 2nd
of the aortic valve and death.

6 ward. spid endocarditis and pericarditis.

7 forward. ever vigorous.

8 er.

Subcutaneous inoculations.

4 inoculations have been made.

1 with a large quantity of a culture obtained from a case of rheumatic pericarditis.

This culture intravenously injected had produced fatal rheumatic fever in rabbits, but injected under the skin produced a large swelling which entirely disappeared after some weeks.

1 with a small quantity of a similar culture. A small nodule resulted which entirely disappeared.

2 with cultures from malignant endocarditis of the rheumatic type produced similar results.

Synopsis.

In 24 cases of rheumatic fever:

A diplococcus was isolated in. 27 instances.

In pure culture in 17 cases.

The culture was contaminated in. 10 cases.

Of the 2 cases in which we failed to isolate the diplococcus in one (Case 15), the patient was suffering from severe chronic valvular disease, and the pericardial exudation was of a passive rather than inflammatory nature. In the other (Case 20), we detected the diplococcus within the leucocytes of the arthritic exudation, but they failed to grow on culture.

It was unfortunate that in some cases we could not make an investigation until more than 24 hrs. after death, when the bacterium coli or proteus vulgaris were usually present in the tissues.

The lingering death that occurs so often in cases of rheumatic heart disease prevented any investigations being made in *Lime* otherwise suitable cases we have met with because of *antemortem* infection of the tissues with bacillus coli.

Experimental investigations were made in . 18 cases.

Positive results were obtained in 13 »

Negative » » » » 5 »

A small dose of a culture usually proved negative and if there was difficulty in isolating the diplococcus from contaminations the results were frequently negative.

The clinical characteristics of the 24 cases were definitely those of rheumatic fever and the diagnosis was verified by a necropsy in 18.

Pericarditis was present in	18 cases.
Endocarditis » » »	21 »
Arthritis » » »	13 »
Chorea » » »	1 »
Nodules » » »	6 »

« EXPERIENCES SUR LA DEGENERESCENCE GRAISSEUSE DES ORGANES »

par **Mr. CONSTATIN MAVRAKIS** (Athènes)

La question des transformations grasses des tissus, pendant les maladies et les empoisonnements, est loin d'être résolue définitivement jusqu'aujourd'hui, malgré les grands nombres d'expériences exécutées.

Pour les uns, il n'y a nullement transformation grasse des cellules, mais un apport plus considérable de grasse par le sang, de manière que la dégénérescence grasse n'existe pas, et que, ce que nous appelons de ce nom, n'est qu'une infiltration des organes par la grasse préexistante dans l'organisme. Pour les autres, c'est l'albumine du plasma des cellules qui se transforme en grasse.

Les partisans même de cette seconde théorie ne sont pas d'accord si les poisons et les toxines des micro-organismes provoquent la stéatogénèse, en agissant directement sur les cellules, ou indirectement par l'anoxémie et le manque des combustions de grasse dans l'économie.

Et ce ne sont pas là les seules théories émises pour la question et pour lesquelles nous croyons inutile d'entrer dans des détails.

Nous disons seulement que pour la plupart du monde médical, la transformation de l'albumine en grasse est évidente, mais il n'existe pas jusqu'à présent des doctrines chimiques, ni d'observations suivies à ce point de vue, qui rendent compte de cette transformation.

Croyant que la science, malgré les progrès qu'elle a faits, n'est pas encore si avancée pour donner la solution du problème par la voie chimique, nous nous sommes adressé à d'autres procédés qui se rapportent à l'action directe des poisons et des toxines sur les tissus, en expérimentant sur différents animaux.

Nous avons fait nos expériences sur des chiens et des lapins; pour lesquelles nous nous sommes servi comme substance stéatogène du phosphore et des toxines microbiennes.

A une partie de ces animaux, surtout des chiens, nous avons ouvert aseptiquement le ventre, et après avoir mis à jour et lié sûrement les vaisseaux sanguins du foie, afférants et efférants, nous avons injecté dans une des branches de la veine porte de l'eau distillée, dans laquelle se trouvait suspendu à diverses doses du phosphore jaune divisé en ménus corpuscules.

Après avoir retiré la canule de la seringue, nous avons fait une nouvelle ligature pour empêcher la sortie du liquide.

Pour une autre série d'animaux, nous avons d'abord injecté le phosphore, et après, fait la ligature des vaisseaux sanguins du foie.

Ces animaux opérés sont morts quelques heures après l'injection. L'autopsie a toujours été faite, peu de temps après la mort.

Macroscopiquement le parenchyme du foie présentait des tâches d'un aspect jaunâtre, alternées d'autres brunâtres, au lobe intéressé par la branche de la veine injectée. Tandis que le reste de l'organe était seulement congestionné.

Les morceaux de foie, pris de différentes parties de l'organe (de la partie comprise et non par l'injection) étaient plongés dans le liquide de Almann, montés ensuite dans la paraffine, et les coupes obtenues colorées par des diverses couleurs.

Les lésions observées microscopiquement, étaient de différentes natures, la plupart desquelles n'étaient autre chose que les conséquences de la ligature des vaisseaux et de la stase du sang, pour lesquelles nous ne nous étendrons pas.

Mais la lésion qui frappe le plus les yeux, c'est la dégénérescence graisseuse.

La transformation graisseuse des cellules hépatiques est des plus intense (voir planche 2, fig. 1).

Cette dégénérescence est dispersée en foyers multiples qui se trouvent toujours près des capillaires de la branche de la veine porte injectée par le phosphore (distance de Kierman). Autour des parties intensément dégénérées, on rencontre, dans les cellules hépatiques, des petites gouttelettes de graisse qui vont en diminuant tant qu'on s'éloigne de ces foyers.

Nous avons décelé la présence de la graisse d'abord, par l'acide osmique (solution de Altmann), qui l'a teinte en noir comme on voit dans la figure 2, et puis, par des substances qui dissolvent la graisse.

Après le traitement des coupes, par l'alcool et l'éther, les cellules hépatiques présentaient des vacuoles à la place occupée par les gouttelettes de graisse teintées en noir par l'acide osmique (voir plan. 1 fig. 6).

Nous avons répété cette expérience plusieurs fois et nous avons observé toujours la même dégénérescence et la même distribution méthodique de la graisse autour des capillaires injectés par le phosphore; conséquemment nous attribuons cette altération à l'action directe de ce poison sur les cellules, desquelles les plasma cellulaires offrent la matière pour la production de la graisse.

Par la ligature des vaisseaux sanguins du foie, afférants et efférants, toute importation de graisse par le sang est absolument empêchée, si au moins on n'accusait pas les petits vaisseaux, presque capillaires, qui entrent au foie par le ligament suspenseur, supposition qui ne peut pas être sérieusement admise.

Désirant observer si le phosphore provoque aussi le même résultat sur le protoplasma des cellules des organes extraits de l'organisme, nous avons expérimenté de la même façon *in vitro*.

C'est-à-dire dans des foies des lapins fraîchement et aseptiquement extraits du ventre, nous avons injecté par la veine porte, la même préparation de phosphores et les organes entiers étaient mis dans une solution physiologique préalablement stérilisée. Les vases contenant les organes tantôt étaient laissés à la température ambiante, tantôt à l'étuve (37°).

Après 12 jusqu'à 24 heures nous avons examiné les organes et nous avons observé la même dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques et, quelquefois, plus intense (voir plan. 2, fig. 4).

Nous croyons, par cette deuxième série d'expériences, que l'action directe du phosphore sur les cellules, est démontrée. Et ce n'est pas ici, ni l'importation de graisse par le sang ni l'anoxémie des tissus, la cause de cette dégénérescence, puisque dans les foies traités de même manière et sans injection de phosphore, nous n'avons pas observé aucunement une pareille lésion!

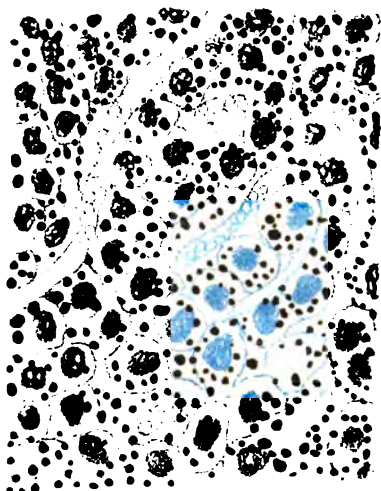
Continuant nos expériences sur le même sujet, nous avons essayé l'action directe des différentes toxines microbiennes sur les tissus.

Ainsi nous avons injecté par l'artère rénale des lapins, après l'ouverture aseptique du ventre différentes doses de toxines tantôt diphtérique, tantôt typhique, après la ligature des vaisseaux des reins. Ces doses injectées se bornaient pour la toxine diphtérique entre 1/10 jusqu'à 2/3 du c. c. Cette toxine préparée d'après la méthode de Mr. Martin et essayée préalablement, tuait le cobaye et le lapin, à la dose de 1/5, par injection hypodermique, dans 32 heures avec des symptômes classiques.

Et la toxine typhique, préparée par la méthode de Mr. Sanarelli, tuait aussi le lapin dans deux ou trois jours.

Eiu, 1.

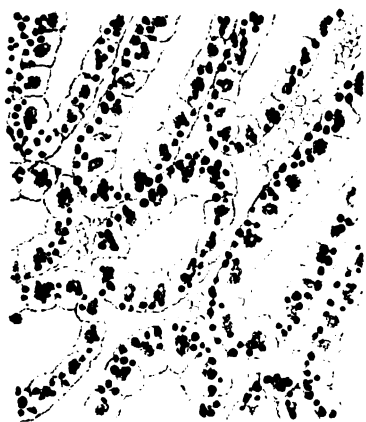
$\Sigma\chi.1$



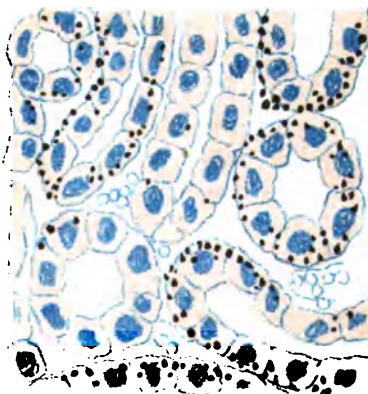
$\Sigma\chi.2$



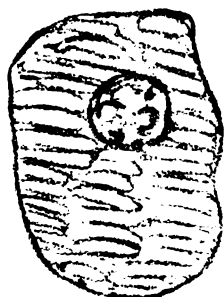
$\Sigma\chi.3$



$\Sigma\chi.4$



$\Sigma\chi.5$



$\Sigma\chi.6$



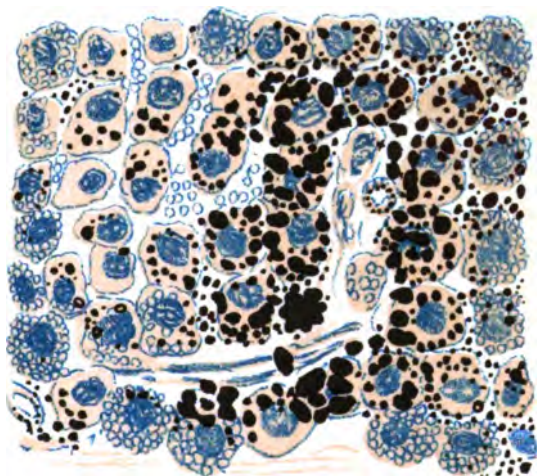
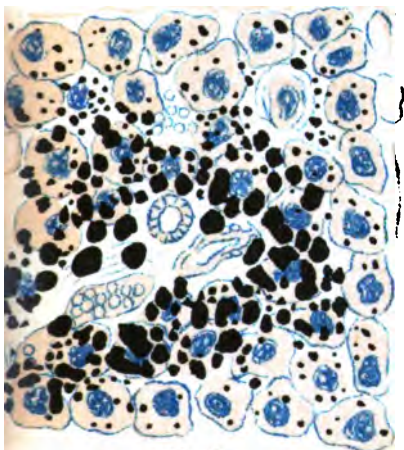
$\Sigma\chi.7$



ΕΙΣ. 2.

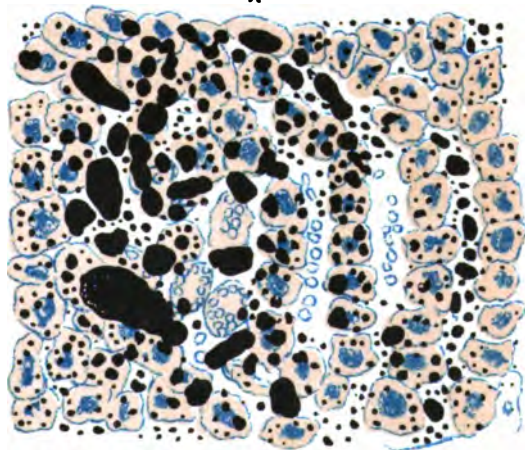
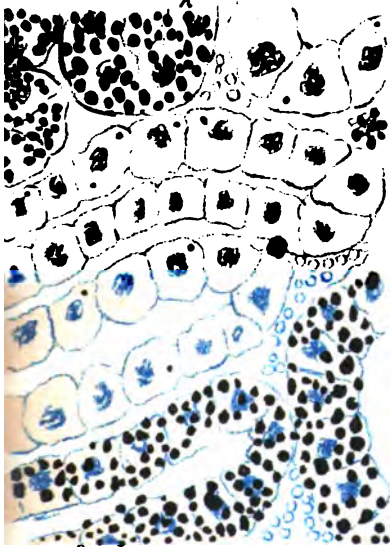
Σχ.1

Σχ.2



Σχ.3

Σχ.4



Σχ.5

Σχ.6

Σχ.7



Après l'injection de ces toxines par l'artère rénale, ces animaux mouraient dans 18 jusqu'à 24 heures.

Dans les coupes du rein traitées par la solution de l'acide osmique nous avons observé une dégénérescence grasseuse des tubuli rénaux qui était proportionnelle à la quantité de la toxine injectée.

On peut voir que la dégénérescence provoquée par l'injection de 1/10 de la toxine diphtérique (planche 1, fig. 4), était moindre que celle provoquée par l'injection de 2/3 du c. c. de la même toxine (voir planche 2, fig. 3).

La toxine typhique, nous l'avons injectée à 1/2—1 c. c., et la dégénérescence grasseuse était remarquable (voir planche 1, fig. 3).

Pour la toxine diphtérique, nous avons remarqué que, entre des tubes rénaux dégénérés il y en avait qui, dans l'intérieur des cellules épithéliales desquelles on ne trouve pas trace de graisse; tandis que par la toxine typhique la lésion était plus uniformément distribuée.

En plus de la dégénérescence grasseuse, il y avait, bien-entendu, d'autres lésions, comme des hémorragies capillaires, exudation dans le calibre des tubes rénaux, etc, conséquences traumatiques produites probablement par la pression du liquide injecté et la ligature.

Pour contrôler cet effet produit par les toxines, nous avons injecté par l'artère rénale, après la ligature des vaisseaux, à d'autres lapins, une quantité plus grande que la toxine (1 1/2 — 2 c. c.) du bouillon stérilisé.

Par cette opération le traumatisme du rein était plus grand; les hémorragies capillaires etc., plus prononcées. Mais la dégénérescence grasseuse des tubes urinaires était insignifiante et se bornait au tube tout-à-fait périphérique sous la capsule du rein. Et même dans ce cas-là les gouttelettes de graisse étaient toutes petites.

Par cette deuxième série d'expériences nous croyons juste de conclure que les toxines agissant localement comme les poisons, le phosphore tenant la première place, produisent la nécrose et la dégénérescence grasseuse des cellules des organes.

Au courant de nos expériences nous avons remarqué que le phosphore, injecté à des chiens privés des glandes thyroïdes, produisait une dégénérescence grasseuse des organes, beaucoup plus considérable que si la même dose de poison était injectée à d'autres chiens du même âge et même taille, mais qui n'avaient pas, enlevées, ces glandes. (voir pl. 1, fig. 1 et 2.)

Pour expliquer cette différence du degré de la dégénérescence, nous avons supposé que la cause était peut-être le manque des glandes thyroïdiennes et en effet nous avons observé toujours une dégénéres-

cence assez intense du foie et des reins, chose qui n'était pas remarquée jusqu'aujourd'hui d'après nos connaissances.

Il est vrai que par toutes ces expériences la question chimique de la production de la graisse reste obscure, mais pourtant nous croyons juste que nous pouvons exprimer quelques conclusions.

La dégénérescence produite par les toxines, n'étant pas si intense, peut être attribuée à l'apparition de la graisse de composition des éléments (graisse larvée). Mais pour les expériences faites par le phosphore la production de graisse était si considérable que beaucoup des cellules hépatiques étaient entièrement transformées en cellules graisseuses, et il est évident que dans ce cas, ou il y a un rapport de graisse par la sang du dépôt, ou une transformation en graisse des éléments cellulaires eux-mêmes. Et c'est ce qui arrive assurément, parceque la première hypothèse est tout-à-fait impossible pour les expériences faites in-vitro et après la ligature des vaisseaux des organes.

Il est connu que le protoplasma des cellules se compose de différents éléments, parmi lesquels la première place tient l'albumine qui se trouve pour la plupart des chimistes et physiologistes en proportion de 70—80 pour $\%$. Et nous croyons très juste de conclure qu'une grande partie de graisse est produite par la transformation de cette albumine, au moins pour ces cellules hépatiques qui étaient tout-à-fait transformées en cellules graisseuses.

En résumé les conclusions extraites de nos expériences sont les suivantes:

1.^o Après l'enlèvement des glandes thyroïdes, se produit une dégénérescence graisseuse des organes.

2.^o Les toxines (diphthérique et typhique) injectées localement aux organes à qui la circulation du sang est empêchée par la ligature, provoquent la dégénérescence graisseuse.

3.^o La même stéatose, mais plus intense, survient après l'injection locale du phosphore aux organes traités par la même manière.

4.^o Le phosphore injecté aux organes, fraîchement extraits du ventre, leur produit une stéatose intense.

5.^o La dégénérescence graisseuse qui survient après l'empoisonnement par le phosphore se produit par la transformation du plasma des cellules et la graisse ne se transporte pas par d'autres parties du corps.

6.^o Pendant la dégénérescence graisseuse, la plus grande partie de la graisse se produit par la transformation de l'albumine du plasma cellulaire.

C'est un devoir pour moi d'exprimer ma sincère et profonde recon-

naissance à Mr. Nicolaïdes, professeur de physiologie, pour m'avoir reçu dans son laboratoire et pour l'intérêt qu'il a montré à mes expériences.

PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO ANTIRRÁBICO

por el Dr. LLAVADOR (Madrid).

Extraída la médula del conejo recién muerto, ya preparado por medio de la inoculación subdural y separadas las meninges, se pesa un gramo de pulpa medular, la que se emulsiona con noventa y nueve gramos de solución fisiológica; esta preparación lleva el nombre de «solución madre» de la que se derivan las demás soluciones que se emplean en todo el tratamiento. Todos los días se emplea nueva «solución madre» es decir de médula de conejo muerto en el día; el tratamiento se principia por soluciones débiles que son al $\frac{1}{10.000}$ y $\frac{1}{8.000}$ y gradualmente descendiendo hasta terminar el último día que es una de al $\frac{1}{100}$ que es la más intensiva.

Las equivalentes de las soluciones que empleamos con las médulas desecadas son las siguientes: las soluciones del $\frac{1}{10.000}$ y $\frac{1}{8.000}$ equivalen á médulas desecadas de catorce días; las soluciones al $\frac{1}{6.000}$ á médula de doce días, las de $\frac{1}{2.000}$ á seis días y así sucesivamente hasta llegar á la solución del $\frac{1}{100}$ que corresponde á médula fresca.

Las inoculaciones se practican en la pared abdominal, una por la mañana y otra por la tarde dejando pasar un periodo de tiempo lo menos de ocho horas de la inoculación de por la mañana á la de la tarde, antes de cada inoculación se practica una severa antisepsia en el campo en que se va á operar y lo mismo con el instrumental destinado al objeto; practicada la inoculación, se aplica inmediatamente una capa de colodion sublimado en el sitio de la punción.

Toda la severidad de la asepsia se aplica con los vasos, provetas y todo cuanto se pone en contacto con el líquido que se emplea para la inoculación; seguramente que á esta práctica se debe el que en más

de tres mil inoculaciones verificadas en este Instituto, ni en un solo caso se haya presentado accidente local alguno, como flegmon, erisipela, etc., consecutivos á la función.

En dos grandes grupos se dividen las lesiones sufridas por la mordedura de animales rabiosos, en graves y leves ó de mediana intensidad, los primeros son con heridas por mordedura en la cara y cabeza y los segundos con estas lesiones en los miembros torácicos y abdominales.

Los casos considerados como graves están sujetos á tratamiento durante veinte días y los leves á catorce.

Todo individuo tratado en este Instituto, al darle el alta de su tratamiento, debe necesariamente al cumplir noventa días á contar desde el último día de la inoculación, remitir á este centro carta firmada por el mismo, ó del médico titular de la localidad en donde resida, en la que manifieste el estado de salud del tratado, entendiéndose que el que no cumple este importante requisito, bien por negligencia ó abandono, el Instituto por su parte hace todo género de investigaciones hasta saber con seguridad el estado del individuo.

En todas las historias clínicas de los casos tratados, constan las cartas expresadas, y en todas ellas manifiestan su perfecto estado de salud, la seguridad de su bienestar y profundo agradecimiento. No podría este Instituto presentar una estadística de verdadero valor científico, sin la comprobación oficial y exacta de los tratados, y poder presentar á cuantos lo deseen estos documentos.

Aceptando la costumbre establecida por todos los Institutos antirrábicos, clasificamos los grupos tratados en tres grupos que son:

- { Grupo A.
- { Grupo B.
- { Grupo C.

El grupo A son los mordidos por perros confirmados de rabia por inoculación reveladora en el conejo.

El grupo B comprende los perros que autopsiados por un profesor veterinario, certifica este que murió de rabia.

Y, por último, el grupo C, todos los mordidos por perros sospechosos de rabia.

Esto es lo que tenemos el honor de exponer á la consideración de este Congreso.

PROPOSITIONS de cette section, transmises au Secrétariat général pour être soumises à l'approbation de l'Assemblée générale:

La Sección de Patología general, Anatomía patológica y Bacteriología, propone al Congreso:

1) La formación de un Comité internacional permanente para la revisión y clasificación de las bacterias conocidas y estudio de las nuevamente descubiertas;

2) Que se interese á todos los Médicos por la Dirección de Sanidad la formación de estadísticas sobre el rino-escleroma, á fin de conocer su distribución geográfica y su frecuencia en España.

La section de Pathologie générale, Anatomie pathologique et Bactériologie, propose au Congrès:

1) La formation d'un Comité international permanent pour la révision et classification des bactéries connues et l'étude de celles récemment découvertes;

2) Qu'on intéresse, par la Direction de Santé, tous les médecins à la formation de statistiques sur le Rhino-sclérome afin de connaître sa distribution géographique et sa fréquence en Espagne.

TABLE DES TRAVAUX
de la Section de Pathologie générale.

Comité d'organisation de la section
et Présidents d'honneur, 1.

Séance du 24 Avril.

- Mendoza.** Convenance d'une révision de la classification et description des bactéries connues, 4.
— Discussion: García Solá, Grimaud de Urssa, 5.
Elava. Sur le leuconostoc hominis dans les maladies exanthématiques, surtout dans la scarlatine, 6.
Del Río y Lara. Un caso de neoplasia sarcomatosa humana provocada por coccidias, 10.
Doyen. Le micrococcus neoformans et les néoplasmes, 16.

Séance du 25 Avril.

- Buschke.** Lésions blastomycétiques, 44.
— Un dernier examen des cas constatés de blastomycose chez l'homme, 77.
Israel. Parasitisme dans les néoplasies, 89.
— Discussion: Doyen, 97.
Cornil et Coudray. Implantation d'os vivant et d'os mort au contact de l'os vivant, 67.
Detre Deutsch. Serum anticharbonneux, 100.
Cornil. Note sur les coagulations microscopiques, 100.

Pittaluga. Sur la pathologie de la vaccine, 103.

García Solá. Antisepsia linfocitaria, 108.

Tadao. Zur parasitären aetiologie des carcinoms, 117.

— Discussion: G. Page, 119.

Centanni. Les cytoprécipitines, 119.

Macdonald. Etiología del paludismo en la provincia de Huelva, 122.

— Descubrimiento de una embriofilaria en el gorrión, 124.

López García. Un nuevo caso de keratoma (cuerno cutáneo), 124.

Séance du 27 Avril.

Claudius. Procédé pour conserver les préparations anatémiques, 133.

Escomel. Anatomía general del verrucoma de Carrión, 133.

Smiraglia-Scognamiglio. Un cas de tuberculose des glandules retrotrachéales et peribronchiales simulant un anévrisme, 162.

Escomel. Pénétration du bacille tuberculeux dans les amygdales digestives de l'homme, 165.

— Discussion: Lignières, Escomel, 174.

Smiraglia-Sconamiglio. Des altérations du foie pendant 34 ans de tuberculose, 175.

- Fellinek.** Der tod durch Electricität, 179.
- Schroetter (H).** Anatomie pathologique du rhinosclerome, 132.
- Discussion: Shroetter (père) López García, 186.
- Ferré.** Contribution à l'étude des cellules de Purkinge du cercelet, 186.
- Guiart.** Un nouvel infusoire parasite de l'intestin de l'homme, la chilodon dentatus (Dujardin 1841), 188.
- Simancas y García.** Nota respecto de una nueva propiedad de los rayos X, 160.
- Szobolew.** Etudes expérimentales sur la pathologie du processus vermiformis, 192.
- Rothberger.** Ueber die postmortalen Veränderungen der Herzform, 193.
- Kokubo.** Etudes sur la structure normale et pathologique de la muqueuse de l'estomac, 199.
- Pittaluga.** La pathologie de la vaccine (suite), 199.

Séance du 23 Avril.

- Mendoza.** Sobre un caso de tenia nigra, 203.
- Monti.** Contribution à l'histologie pathologique du rein, 202.
- Discussion: Río y Lara, López García, Monti, 206.
- Smiraglia-Scognamiglio.** Di un nuovo insetto, 207.
- Mendoza.** Sobre la coloración del bacilo de Koch de la tuberculosis, 210.
- García é Izcara.** Valor diagnóstico de las lesiones microscópicas y micrográficas en los perros rabiosos, 211.

- Discussion: López García, Seras, Llavador, Alarcón, Guerricabeitia, García Izcara, 229.
- Heller.** Primäre darmtuberculose im Kindesalter, 231.
- Turró.** Origen y naturaleza de las alexinas, 233.
- Lignières.** La proplasmose bovine 234.
- Lignières et Spitz.** Contribution à l'étude, à la classification et à la nomenclature des affections connues sous le nom d'actinomycoze, 255.
- Murillo y Llavador.** Tratamiento de la rabia por el método de Hôgyes, 282.

Séance du 29 Avril.

- López García.** Dos casos de endoteloma de las meninges cerebrales, 289.
- Discussion: Del Río, López García, Monti, 294.
- Suñer y Ordoñez.** Resultado de algunas investigaciones hechas sobre localización cerebral de síntomas visuales, 295.
- Frousard.** Reflexions sur la pathogénie des symptômes capitaux de l'entero-colite muco-membraneuse, 302.
- Grimau de Urssa.** Ligeras nociones de microbiología en su relación con la patología general, 307.
- Sanquirico et Scofone.** Lavatura medicata dell'organismo, 342.
- Cavalié.** Recherches microscopiques sur la localisation de l'empoisonnement par le curare, 349.
- Cavalié é Rolland.** L'anesthésie par le scœmnoforme. Action de cet anesthésique sur le cercelet et secondairement sur le cerveau, 350.

Chiari. Zur Kenntniss der Gas Cystenbildung im Gehirn, 352.

— Zur Kenntniss der pathologischen Verkalkung, 353.

Kucharzewski. De l'influence des toxines diphtérique et tétanique sur l'hémoglobine, la morphologie et le poids spécifique du sang, 355.

Monier. Une méthode rationnelle contre la tuberculose, 359.

Poynton et Paine. The Aetiology of rheumatic fever, 368.

Marvrakis. Expériences sur la dégénérescence graisseuse des organes, 410.

Llavador. Procedimiento para el tratamiento antirrábico, 415.

TABLE ALPHABETIQUE DES NOMS D'AUTEURS

de la Section de Pathologie générale.

Buschke. Lésions blastomycétiques, 44.

—Un dernier examen des cas constatés de blastomycose chez l'homme, 77.

Cavalié. Recherches microscopiques sur la localisation de l'empoisonnement par le curare, 349.

Cavalié et Rolland. L'anesthésie par le scœmnoforme. Action de cet anesthésique sur le cervelet et secondairement sur le cerveau, 350.

Çentanni. Les Cyteprécipitines, 119.

Chiari. Zur Kenntniss der Gas Cystenbildung im Gehirne, 352.

—Zur Kenntniss der pathologischen Verkalkung, 353.

Claudius. Procédé pour conserver les préparations anatomiques, 133.

Cornil. Note sur les coagulations microscopiques, 100.

Cornil et Coudray. Implantation d'os vivant et d'os mort au contact de l'os vivant, 97.

Del Río y Lara. Un caso de neoplasia sarcomatosa humana provocada por coccidias, 10.

Detre Deutsch. Serum anticharbenneux, 100.

Doyen. Le micrococcus neoformons et les néoplasmes, 16.

Escomel. Anatomía General del verrucoma de carrion, 133.

—Pénétration du bacille tuberculeux dans les amygdales digestives de l'homme, 165.

Fellinck. Der Tod durch Electricität, 179.

Ferré. Contribution à l'étude des cellules de Parkinje du cervelet, 136.

Froussard. Reflexions sur la pathogénie des symptômes capitaux de l'entéro-colite muco-membraneuse, 302.

García é Izcara. Valor diagnóstico de las lesiones microscópicas y migrográficas en los perros rabiosos.

García Sola. Antisepsia linfocitaria, 108.

Grimau de Urssa. Ligeras nociones de microbiología en su relación con la patología general, 307.

Guiart. Un nouvel infusoire parasite de l'intestin de l'homme, le *chilodon dentatus* (Dujardin 1841), 188.

Heller. Primäre Darmtuberculose, im Kindesalter, 231.

Hlava. Sur le leuconostoc hominis dans les maladies exanthématiques, surtout dans la Scarlatine, 6.

- Israel.** Parasitisme dans les néoplasies, 89.
- Kokubo.** Etudes sur la structure normale et pathologique de la muqueuse de l'estomac, 199.
- Kucharzewski.** De l'influence des toxines diphtérique et tétanique, sur l'hémoglobine, la morphologie et le poids spécifique du sang, 355.
- Lignieres.** La proplasmose bovine, 243.
- Lignieres et Spitz.** Contribution à l'étude, à la classification et à la nomenclature des affections connues sous le nom d'actinomyose, 255.
- López García.** Un nuevo caso de keratoma (cuerno cutáneo), 124.
— Dos casos de endotelioma de las meninges cerebrales, 289.
- Llavador.** Procedimiento para el tratamiento antirábico, 415.
- Macdonald.** Etiología del paludismo en la provincia de Huelva, 122.
— Descubrimiento de una embryofilaria en el gorrión, 124.
- Mavrakis.** Expériences sur la dégénérescence graisseuse des organes, 410.
- Mendoza.** Convenience d'une révision de la classification et description des bactéries connues, 4.
— Sobre un caso de tenia nigra, 203.
— Sobre la coloración del bacilo de Koch de la tuberculosis, 210.
- Monier.** Une méthode rationnelle contre la tuberculose, 359.
- Monti.** Contribucion à l'histologie pathologique du rein, 205.
- Murillo y Llavador.** Tratamiento de la rabia por el método de Högyes, 282.
- Pittaluga.** Sur la pathologie de la vaccine, 103.
— La pathologie de la vaccine (suite) 199.
- Poynton et Paine.** The Aetiology of rheumatic fever, 338.
- Rothberger.** Ueber die postmortalen Veränderungen der Herzform, 193.
- Sanquirico et Scofone.** Lavatura medicata dell'organismo, 342.
- Schroetter (H.).** Anatomie pathologique du rhinosclerome, 182.
- Simancas y García.** Nota respecto de una nueva propiedad de los rayos X, 190.
- Smiraglia-Scognamiglio.** Un cas de tuberculose des glandules retrotrachéales et peribronchiales simulant un anévrisme, 162.
— Des altérations du foie pendant 37 ans de tuberculose, 175.
— Di un nuovo insetto, 207.
- Suñer y Ordóñez.** Resultado de algunas investigaciones hechas sobre la localización cerebral de síntomas visuales, 295.
- Szobolew.** Etudes experimentales sur la pathologie du processus vermiformis, 192.
- Tadao.** Zur parasitären aetologie des Carcinoms, 117.
- Turró.** Origen y naturaleza de las alexinas, 288.

TABLE ANALYTIQUE DES MATIERES

de la Section de Pathologie générale.

Actinomycose. Contribution à l'étude, à la classification et à la nomenclature des affections connues sous le nom d'—, 255.

Alexines. Origen y naturaleza de las alexinas, 238.

Antisepsia linfocitaria, 103.

Bactéries. Convenance d'une révision de la classification et description des—connues, 4.

Blastomycose. Lésions blastomycétiques, 44.

—Un dernier examen des cas constatés de blastomycose chez l'homme, 77.

Carcinome. Zur parasitären aetiologie des carcinoms, 117.

Cellules de Purkinge. Contribution à l'étude des — du cervelet, 186.

Cerveau. Zur Kenntniss der Gas Cystenbildung im *Gehirne*, 352.

Chilodon dentatus. — Un nouvel infusoire paraparassite de l'intestin de l'homme, le—(Dujardin, 1841), 188.

Coagulations. Note sur les—microscopiques, 100.

Cœur. Ueber die postmortalen Veränderungen der Herzform, 198.

Curare. Recherches microscopiques sur la localisation de l'empoisonnement par le, — 349.

Cytoprecipitines. Les—, 139.

Dégénérescence graisseuse. Expériences sur la — des organes, 410.

Electricité. Der Tod durch Electricität, 179.

Embryofilarie. Descubrimiento de una embriofilaria en el gorrión, 124.

Endoteliome. Dos casos de endotelioma de las meninges cerebrales, 289.

Entero-colite. Reflexions sur la pathogénie des symptômes capitaux de l'entéro-colite muco-membraneuse, 302.

Estomac. Etudes sur la structure normale et pathologique de la muqueuse de l'—199.

Fièvre. The Aetiology of rheumatic-fever, 368.

Keratoma. Un nuevo caso de—(cuerno cutáneo), 124.

Lavage. Lavatura medicata dell'organismo, 342.

Localisation cérébrale. Resultado de algunas investigaciones hechas sobre localización cerebral de síntomas viscerales, 295.

Microbiologie. Ligeras nociones de microbiología en su relación con la patología general, 307.

Micrococcus. Le—neoformans et les néoplasmes, 16.

Nouvel insecte. Di un nuovo insetto, 207.

Os vivant. Surplantation d'—et d'os mort au contact de l'os vivant, 67.

Paludisme. Etiología del paludismo en la provincia de Huelva, 122.

Parasitisme. Dans les néoplasies 80.

Préparations anatomiques. Procédé pour conserver les—, 133.

Proplasmose. La—bovine, 231.

Rage. Valor diagnóstico de las lesiones microscópicas y micrográficas en los perros rabiosos, 211.
—Tratamiento de la rabia por el método de Högier, 282.

—Procedimiento para el tratamiento antirrábico, 417.

Rayons X. Nota respecto de una nueva propiedad de los rayos X, 160.

Rein. Contribution à l'histologie pathologique du—, 202.

Rhinosclerome. Anatomie pathologique du—, 132.

Sarcome. Un caso de neoplasia sarcomatosa humana provocada por coecidias, 10.

Scarlatine. Sur le leuconostec hominis dans les maladies exanthématiques, surtout dans la—, 6.

Sérum. Anticharbonneux, 100.

Scemnoforme. L'anesthésie par la.

—Action de cet anesthésique sur le cervelet et secondairement sur le cerveau, 350.

Tenia nigra. Sobre un caso de—, 203.

Toxines. De l'influence des toxines diphtérique et tétanique, sur l'hémoglobine, la morphologie et le poids spécifique du sang, 355.

Tuberculose. Un cas de—des glandes retrotrachéales et peribronchiales simulant un aneurisme, 162.

—Pénétration du bacille tuberculeux dans les amygdales digestives de l'homme, 165.

—Des alterations du foie pendant, 34 ans de tuberculose, 175.

—Sobre la coloración del bacilo de Koch de la tuberculosis, 210.

—Primäre Darmtuberculose im Kindesalter, 231.

—Une méthode rationnelle contre la—359.

Vaccine. Sur la pathologie de la—, 103—199.

Verkalkung. Zur Kenntniss der pathologischen Verkalkung, 353.

Vermis. Etudes expérimentales sur la pathologie du processus vermiciformis, 192.

Verrucoma. Anatomia general del—de Carrión, 138.

XIV^e CONGRES INTERNATIONAL DE MEDECINE

MADRID, AVRIL 23-30 1903

COMPTES RENDUS

Publiés sous la direction de Mr. le Dr. A. FERNANDEZ-CARC,

Secrétaire général du Congrès.

SECTION DE PATHOLOGIE GENERALE,

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIE,

PAR

Mr. le Docteur Antonio Mendoza,

Secrétaire de la Section de Pathologie générale.



MADRID

Imprenta de J. Sastre y C.^a.—Alameda, 10, teléfono 997

—
1904

COUNTWAY LIBRARY



HC 4BUR F

41(3)
895



